

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-155871

(43)公開日 平成5年(1993)6月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/38		7019-4C		
A 6 1 K 31/425	A C J	7252-4C		
	A C L			
C 0 7 D 417/12		9051-4C		

審査請求 未請求 請求項の数8(全 33 頁)

(21)出願番号	特願平4-144150	(71)出願人	592028330 エルフ・サノフィ ELF-SANOFI フランス国、75008 パリ、リュ・マルブ フ 32-34
(22)出願日	平成4年(1992)6月4日	(72)発明者	ロベール・ボワジュグレン フランス34820アサ、シュマン・ドゥ・ベ ール(番地の表示なし)
(31)優先権主張番号	9106814	(72)発明者	ロジェ・プロダン フランス34070モンベリエ、アブニユ・ド ウ・ムッシュ・テスト、マ・デ・ブリュエ ール26番
(32)優先日	1991年6月5日	(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(33)優先権主張国	フランス(FR)		最終頁に続く

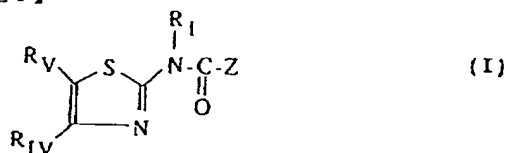
(54)【発明の名称】 2-アシルアミノ-5-チアゾール誘導体、製法および組成物

(57)【要約】

【目的】 本発明は、コレシストキニンおよびガストリン受容体の相互に影響を及ぼすヘテロ環で置換された2-アシルアミノ-5-チアゾール誘導体、その製法およびこれを含む医薬組成物を提供するものである。

【構成】 式:

【化1】



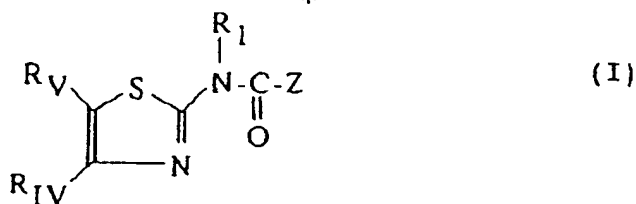
-Zは、たとえばインドリル基などのヘテロ環である]
の2-アシルアミノ-5-チアゾール類または無機もしくは有機酸および塩基との式(I)の化合物の付加塩。

[式中、

-R₁は、水素原子;置換アルキル基;
-R_{IV}は、シクロアルキル基;フェニル基またはヘテロ環などの非置換または置換芳香族基;
-R_Vは、置換アルキル;エステルまたはアミドのような置換カルボキシ基;または、R_{IV}またはR_Vが一緒になってフェニル上で置換されていてもよいフェノキシアルキレン基を表し;

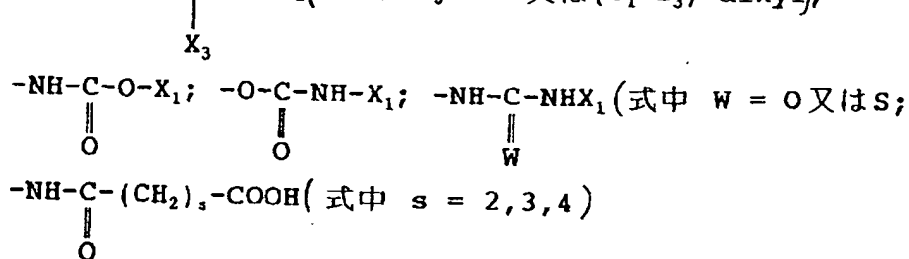
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：



〔式中、

$-R_1$ は、水素原子; (C_1-C_4) アルキル基もしくは (C_1-C_3) アルキルを有するフェニルアルキレン基; 式 $-Z_1-NR_4R_5$ {式中、 Z_1 は、 (C_2-C_4) アルキレンを表し、 R_4 および R_5 は、独立して H もしくは (C_1-C_4) アルキルを表すか、または結合している窒素原子とともに、飽和ヘテロ環、例えばモルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジニルもしくは $(C_1-C_3)-4$ -アルキルピペラジニルを形成する} のアミノアルキレン基; 式 $-Z_2-COOR_6$ {式中、 Z_2 は、 (C_1-C_4) アルキレンを表し、 R_6 は、H または (C_1-C_6) アルキルを表す} の所望によりエステル化されていてもよいカルボキシアルキレン; (C_2-C_5) シアノアルキレン基; 式 $-Z_3-CONR_7R_8$ {式中、 Z_3 は、 (C_1-C_4) アルキレンを表し、 R_7 および R_8 は、独立して H もしくは (C_1-C_4) アルキルを表すか、または N と共にヘテロ環、例えば NR_4R_5 を形成する} のカルバモイルアルキレン基; (C_2-C_6) ヒドロキシアルキレン基または (C_1-C_{10}) アルコキシアルキレン基を表し; $-R_{11}$ は、1 個もしくはそれ以上の (C_1-C_4) アルキル基で非置換もしくは置換された (C_3-C_7) シクロアルキル基; 芳香族基、例えば非置換もしくはハロゲン、とりわけ塩素もしくはフッ素、 (C_1-C_6) アルキル、並びに (C_1-C_3) アルコキシおよびチオアルコキシ基、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基を有するフェニル、または例えば O、S および N から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有するヘテロ環、とりわけフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾ

$$-O-CO-OX_1; \quad N-CO-X_1 \quad (\text{式中 } X_1 = H \text{ 又は } (C_1-C_3) \text{ alkyl});$$


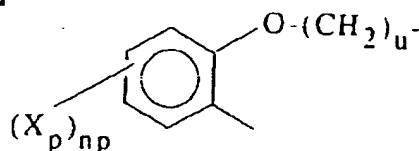
(式中、 X_i は (C_1-C_3) アルキルを表す)；ハロゲン原子、 (C_1-C_3) アルキルもしくはアルコキシ基またはニトロ、アミノ、水酸基もしくはトリフルオロメチル基から選択される1個もしくはそれ以上の基により置換されてもよいフェニル；アダマンチル基から選択される基：

* 【化1】

*

※ ゴリル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリルおよびチアゾリル {これらは所望により(C₁—C₃)アルキル基もしくはハロゲン原子もしくは(C₁—C₃)アルコキシにより置換されてもよい} を表すか、または、R_{IV} および R_V は一緒になって、基:

【化2】



20 〔式中、uは1-3であり、所望により、同一もしくは異なって、ハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルおよびアルコキシ基、ニトロ並びにトリフルオロメチル基から選択される1個もしくはそれ以上(np)の置換基(X_p)を有してもよく、npは0-3である〕を表し、チアゾリル環の4位でフェニル炭素を介して結合し；-R_vは、-(CH₂)_m-X〔式中、mは0-5であり、Xは、

- ・ハロゲン原子、好ましくは臭素原子、水酸基、(C₃-C₇)シクロアルキル、ハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルもしくはアルコキシ基またはニトロ、アミノ、水酸基もしくはトリフルオロメチル基から選択される基の1個で置換されてもよいフェニル；

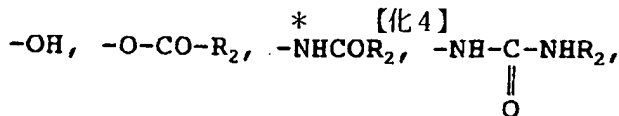
30

$$\cdot -\text{COOH}; -\text{COOX}_1; -\text{O}-\text{COX}_1; -\text{SCOX}_1; (\text{O})_q-\text{S}-\text{X}_1 \text{ (式中、} q=0、1 \text{ または } 2 \text{)};$$

【化3】

・-CONX₁X₂;-NX₁X₂から選ばれる基(式中、X₁は水素、(C₁-C₃)アルキル、または非置換の、もしくはハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルもしくはアルコキシ基またはニトロ、アミノ、水酸基もしくはトリフルオロメチル基から選択される1個またはそれ以上の基

で置換されたフェニルを表し、 X_2 は水素原子、 (C_1-C_3) アルキルを表すか、または別に X_1 および X_2 は、結合している窒素原子とともに、ピロリジンまたはピペリジン(オキソ基もしくは水酸基(後者は非置換、またはアシルにより、もしくは $-COOX_1$ もしくは $-CONX_1X_2$ 基により置換されている)により非置換または置換されている)から選択されるヘテロ環を構成する)を表す)を表す;かまたは別に、



(式中、 R_2 は (C_1-C_6) アルキルを表す)を表す;または $-NR_2R_3$ 基(式中、 R_2 または R_3 は独立してH、 (C_1-C_6) アルキル、非置換の、またはハロゲン原子もしくは (C_1-C_3) アルキル基もしくは (C_1-C_3) アルコキシ基から選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換されているフェニルを表す、かまたは R_2 および R_3 は、結合している窒素原子とともに、5員もしくは6員のヘテロ環を構成する)を表し: $-Z$ は、O、SおよびNから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含むヘテロ環であり、O、SおよびNから選択できるヘテロ原子を含有し、かつハロゲン原子、 (C_1-C_3) アルキルおよびアルコキシ基、またはベンジルオキシ、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチル基から選択される1個またはそれ以上の基で置換されてもよい芳香核に結合し、ヘテロ原子Nは、芳香性であるか、または (C_1-C_4) アルキル、カルボキシアルキレン $-Z_4$ 、 $-COOR_{10}$ (式中、 Z_4 は (C_1-C_4) アルキレンを表し、 R_{10} はH、ベンジルまたは (C_1-C_6) アルキルである)で非置換もしくは置換される $-NH$ の形態になること

【請求項2】 請求項1記載の式(I)[式中、Zはベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、シノリニルおよび[2,3,C]-チエノもしくは[3,2-C]ピリジル、イソインドリルまたはインドリルを表し、これらは所望により置換されてもよく、インドリル基は所望により窒素上で (C_1-C_4) アルキル、カルボキシアルキル $-Z_4$ 、 $-COOR_{10}$ (式中、 Z_4 は (C_1-C_4) アルキレンを表し、 R_{10} はH、ベンジルまたは (C_1-C_6) アルキルである);カル

* R_V は、 (C_1-C_5) アルコキシ;水酸基;非置換の、またはオキソ基もしくは水酸基で置換される5員もしくは6員の環状アミン; $-COOAlk$ 基(式中、 Alk は (C_1-C_5) アルキルを表す)により非置換もしくはN-置換されたピペラジニル基;カルボキシル酸基、 $-NX_2X_4$ 基($X_4=H$ または $X_4=-(CH_2)_t-X_5$ (式中、 t は2、3または4であり、 X_5 は、

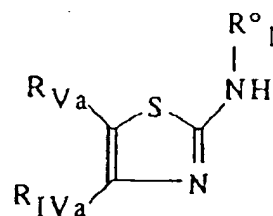
【化4】

バモイルアルキル $-Z_5CONR_{11}R_{12}$ (式中、 Z_5 は (C_1-C_4) アルキレンを表し、 R_{11} および R_{12} は独立してH、 (C_1-C_6) アルキルを表すか、またはNとモルホリノもしくはピペリジノのような飽和ヘテロ環を形成する);アシル $-COR_{13}$ (式中、 R_{13} は (C_1-C_4) アルキルまたはフェニルを表す);アルコキシカルボニル $-COOR_{14}$ (式中、 R_{14} は t -ブチルまたはベンジルである)により置換されてもよい]の化合物、またはその塩。

【請求項3】 請求項1記載の式(I)[式中、 R_1 は、H、 (C_1-C_4) アルキルまたは $-Z_1-NR_4R_5$ (式中、 Z_1 、 R_4 および R_5 は請求項1と同じ意味である)を表し、Zは、窒素上で非置換または窒素されたインドリル基を表し、 R_{14} はフェニルを表す]の化合物。

【請求項4】 式:

【化5】



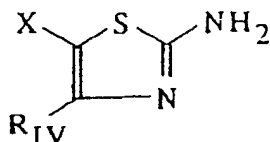
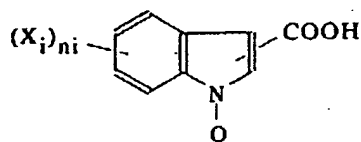
[式中、 R_1° は、 R_1 と同じ置換基(式中、存在するアミノ基はN-保護されている)を表し、 R_{1Va} および R_{IVa} は R_{1V} および R_V と同じ置換基(式中、水酸基またはアミノ基はO-およびN-保護されている)を表す]の置換2-アミノ-5-チアゾールを、式 $Z^\circ-COOH$ [式中、 Z° はZと同じ置換基(式中、 NH_2 または NH 基はN保護されている)を表す]の酸の反応性誘導体で処理し、ついで、 $-R_1^\circ$ 、 R_{1Va} または R_{IVa} がN保護またはO保護基を含有する場合、その基を脱保護し、このようにして得られた化合物を所望によりアシル化またはアルキル化に供して、置換基 R_1 、 R_{1V} および R_V が(I)の定義とおなじである本発明の化合物、またはそれらの塩の1種を製造することを特徴とする、請求項1記載の置換2-アシルアミノ5-チアゾールの製造方法。

【請求項5】 請求項1-4のいずれか1項記載の式(I)[式中、Zは窒素上で非置換および所望によりフェニル上で置換されてもよいインドール核を表す]の化合

5

物の製造方法であって、式(1)〔式中、Zがインドール核を表す〕の対応する化合物を、式：

【化6】



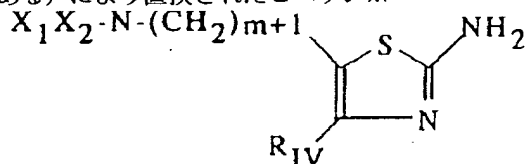
*

【請求項6】 式：

【化7】

(XI')

〔式中、R_{IV}は請求項1と同じ意味であり、Xは(C₁ - C₃)アルコキシ、非置換または4-ヒドロキシルまたは4-アルコキシカルボニルピペラジン(式中、アルコキシはC₁ - C₃の形態である)により置換されたピペリジ※



(IX)

〔式中、R_{IV}は請求項1と同じ意味であり、mは1または2であり、X₁ X₂ - NはフタルイミドまたはNH₂基を表す〕の化合物、またはその塩の1種。

【請求項8】請求項1-3の何れか1項記載の少なくとも1種の化合物を、少なくとも1種の賦形剤を組み合わせることを特徴とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、コレシストキニンおよびガストリン受容体の相互に影響を及ぼすヘテロ環で置換された2-アシルアミノ-5-チアゾール誘導体、その製法およびこれを含む医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】コレシストキニン(CCK)は、イン・ビボでいくつかの形態で発現する、8-39個のアミノ酸を含有するポリペプチドホルモンである。これは胆管、消化管並びに中枢および末梢神経系において多くの生理学的活性を有し、この特性の詳細な説明は、J. E. モーレイ、ライフ・サイエンスズ(Life Sciences)30巻479-493頁(1982年)に示されており、これを参考にできる。2種の異なるCCK受容体群が、特異的拮抗剤を用いて検出されている；A型の受容体はとりわけ膵臓、胆嚢および中枢神経系のある種の帯に在り、一方B型の受容体は主に中枢神経系に見出される。

【0003】ガストリンは、とりわけ胃の酸性分泌に作用するポリペプチドである；これらの5C末端アミノ酸は、CCKのものと同じである。ガストリンおよび/またはCCK拮抗性化合物、とりわけプログルミド、p-

* 〔式中、Qは保護基を表し、X_iは各々ハロゲン、(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、NO₂またはCF₃を表し、n_iは0-3である〕の酸の活性体による、アミノチアゾールのアシル化により、対応する置換インドリルを製造し、窒素の脱保護の後、対応するインドールを製造することを特徴とする方法。

【請求項6】 式：

【化7】

※ンを表す〕の化合物。

【請求項7】 式：

【化8】

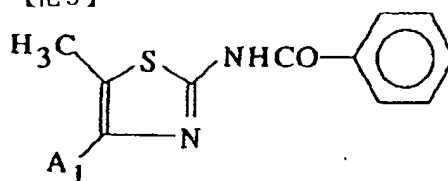
30

クロロベンゾイル-L-トリプトファン、または、さらに最近ではCCK A受容体の特異的拮抗剤、例えば3S(-)-N-2-[1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-2-インドールカルボキシアミド[ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)31巻2235-2246頁(1988年)]であるか、またはCCK B受容体の特異的拮抗剤、例えば3R(+)-N-[1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-N'-[3-メチルフェニル]ウレア[ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)162巻2873-280頁(1989年)]であるベンゾジアゼピン置換体がすでに報告されている。チアゾール CCK拮抗剤はEP-A第0432040号に記載されている。

40

【0004】さらに、式：

【化9】



(A)

(式中、A₁は2,4-ジメトキシフェニル；2,3,4-トリメトキシフェニルまたはヘテロ環基、例えば3,4-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2,8-トリメチルベンゾ

50

7

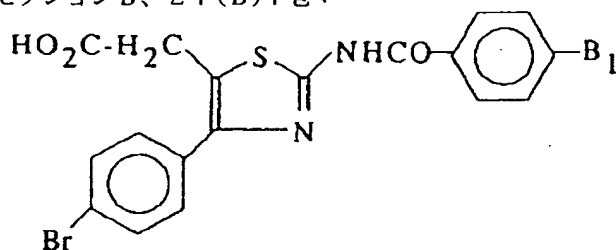
8

ピラン-1-2H-6-イルもしくは3,4-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾピラン-1-イル-2H-6-イルを表す)のチアゾール置換体はインディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Indian Journal of Chemistry)セクションB、27(B)7巻*

*629-632頁(1988年)に報告されているように、殺細菌または殺真菌特性を有する。

【0005】その他の式:

【化10】



(B)

(式中、B₁は水素または臭素原子を表す)のチアゾール置換体は、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン(Chemical and Pharmaceutical Bulletin)25巻9号2292-2299頁(1977年)に報告されるように、抗炎症特性を有する。

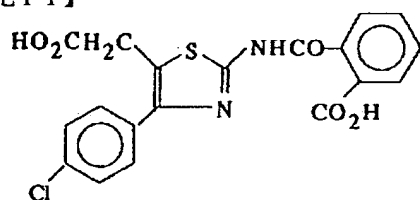
※のチアゾール置換体は、免疫刺激および抗炎症特性を有し、Arch. Immunol. Ther. Exp. 26巻1-6号921-929頁(1978年)に報告されている。

式:

【化12】

その他の式:

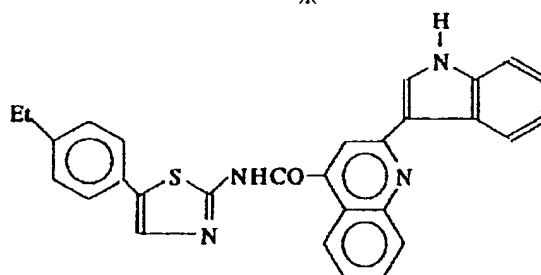
【化11】



(C)

20

※



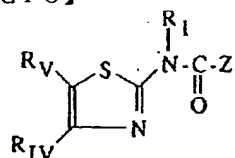
(D)

の4-キノリンカルボキシアミド置換体は、ケミカル・アブストラクツ (Chem. Abst.) 112巻13号115589xに記載されるように、殺細菌および消毒活性を有する。

【0006】

【発明の構成】本発明による化合物は、式(I):

【化13】



(I)

[式中、-R₁は、水素原子;(C₁-C₄)アルキル基もしくは(C₁-C₃)アルキルを有するフェニルアルキレン基;式-Z₁-NR₄R₅{(式中、Z₁は、(C₂-C₄)アルキレンを表し、R₄およびR₅は、独立してHもしくは

(C₁-C₄)アルキルを表すか、または結合している窒素原子とともに、飽和ヘテロ環、例えばモルホリノ、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルもしくは(C₁-C₃)-4-アルキルピペラジニルを形成する}のアミノアルキレン基;式-Z₂-COOR₆{式中、Z₂は、(C₁-C₄)アルキレンを表し、R₆は、Hまたは(C₁-C₆)アルキルを表す}の所望によりエステル化されていてもよいカルボキシアリレン基;(C₂-C₅)シアノアルキレン基;式-Z₃-CONR₇R₈{式中、Z₃は、(C₁-C₄)アルキレンを表し、R₇およびR₈は、独立してHもしくは(C₁-C₄)アルキルを表すか、またはNと共にヘテロ環、例えばNR₄R₅を形成する}のカルバモイルアルキレン基;(C₂-C₆)ヒドロキシアリレン基または(C₁-C₁₀)アルコキシアリレン基を表し;

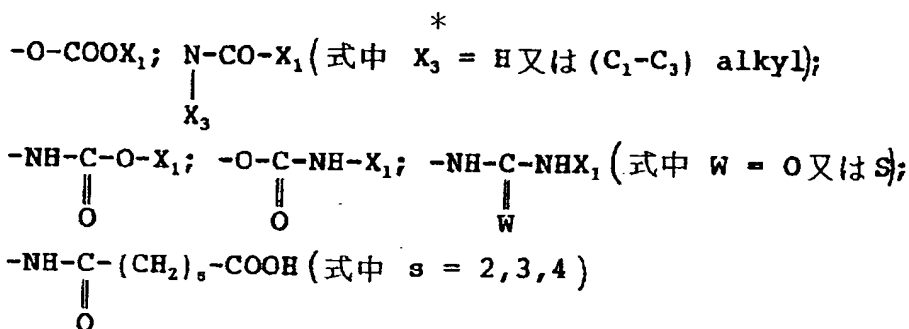
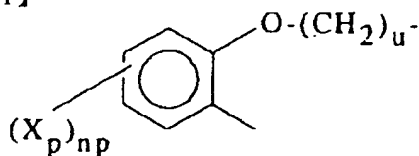
【0007】-R_wは、1個もしくはそれ以上の(C₁-C₄)アルキル基で非置換もしくは置換された(C₃-C₇)シクロアルキル基;芳香族基、例えば非置換もしくはハ

50

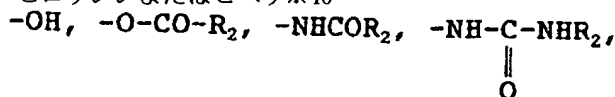
9.

ロゲン、とりわけ塩素もしくはフッ素、(C₁-C₆)アルキル、並びに(C₁-C₃)アルコキシおよびチオアルコキシ基、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される1個もしくはそれ以上の置換基を有するフェニル、または例えばO、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有するヘテロ環、とりわけフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリルおよびチアゾリル(これらは所望により(C₁-C₃)アルキル基もしくはハロゲン原子もしくは(C₁-C₃)アルコキシにより置換されてもよい)を表すか、または、R_WおよびR_Vは一緒になって、基:

【化14】



(式中、X₁は(C₁-C₃)アルキルを表す);ハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルもしくはアルコキシ基またはニトロ、アミノ、水酸基もしくはトリフルオロメチル基から選択される1個もしくはそれ以上の基により置換されてもよいフェニル;アダマンチル基から選択される基:
・-CONX₁X₂; -NX₁X₂から選ばれる基(式中、X₁は水素、(C₁-C₃)アルキル、または非置換の、もしくはハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルもしくはアルコキシ基またはニトロ、アミノ、水酸基もしくはトリフルオロメチル基から選択される1個またはそれ以上の基で置換されたフェニルを表し、X₂は水素原子、(C₁-C₃)アルキルを表すか、または別にX₁およびX₂は、結合している窒素原子とともに、ピロリジンまたはペリ※40



(式中、R₂は(C₁-C₆)アルキルを表す)を表す;または-NR₂R₃基(式中、R₂またはR₃は独立してH、(C₁-C₆)アルキル、非置換の、またはハロゲン原子もしくは(C₁-C₃)アルキル基もしくは(C₁-C₃)アルコキシ基から選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換されているフェニルを表す、かまたはR₂およびR₃は、結合している窒素原子とともに、5員もしくは6員

10

* {式中、uは1-3であり、所望により、同一もしくは異なって、ハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルおよびアルコキシ基、ニトロ並びにトリフルオロメチル基から選択される1個もしくはそれ以上(np)の置換基(X_p)を有してもよく、npは0-3である}を表し、チアゾリル環の4位でフェニル炭素を介して結合し;

【0008】-R_Vは、-(CH₂)_m-X(式中、mは0-5であり、Xは、

・ハロゲン原子、好ましくは臭素原子、水酸基、(C₃-C₇)シクロアルキル、ハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルもしくはアルコキシ基またはニトロ、アミノ、水酸基もしくはトリフルオロメチル基から選択される基の1個で置換されてもよいフェニル;

・-COOH; -COOX₁; -O-COX₁; -SCOX₁; (O)_q-S-X₁(式中、q=0、1または2);

【化15】

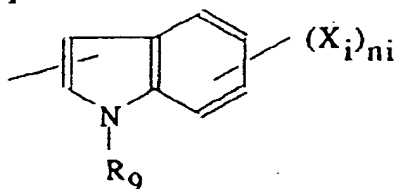
※ジン(オキソ基もしくは水酸基(後者は非置換、またはアシルにより、もしくは-COOX₁もしくは-CONX₁X₂基により置換されている)により非置換または置換されている)から選択されるヘテロ環を構成する)を表す;かまたは別に、R_Vは、(C₁-C₅)アルコキシ;水酸基;非置換の、またはオキソ基もしくは水酸基で置換される5員もしくは6員の環状アミン;-COOAlk基(式中、Alkは(C₁-C₃)アルキルを表す)により非置換もしくはN-置換されたピラジニル基;カルボキシル酸基、-NX₂X₄基{X₄=HまたはX₄=(CH₂)_t-X₅(式中、tは2、3または4であり、X₅は、【化16】

のヘテロ環を構成する)を表し;-Zは、O、SおよびNから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有しているヘテロ環であり、O、SおよびNから選択できるヘテロ原子を含有し、かつハロゲン原子、(C₁-C₃)アルキルおよびアルコキシ基、またはベンジルオキシ、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチル基から選択される1個またはそれ以上の基で置換されてもよい芳

香核に結合し、ヘテロ原子Nは、芳香性であるか、または(C₁-C₄)アルキル、カルボキシアルキレン-Z₄-COOR₁₀ {式中、Z₄は(C₁-C₄)アルキレンを表し、R₁₀はH、ベンジルまたは(C₁-C₆)アルキルである} で非置換もしくは置換される-NHの形態になることができる;カルバモイルアルキレン-Z₅-CONR₁₁R₁₂ {ここでZ₅は(C₁-C₄)アルキレンを表し、R₁₁およびR₁₂は独立してH、(C₁-C₆)アルキルを表すか、またはNと、飽和ヘテロ環、例えばホルホリノもしくはピペリジノを形成する};アシルCOR₁₃ {式中、R₁₃は(C₁-C₄)アルキルまたはフェニルを表す};アルコキシカルボニル-COOR₁₄ (式中、R₁₄はt-ブチルまたはベンジルである)を表すのヘテロ環2-アミノチアゾール置換体並びに無機または有機酸および塩基でのこれらの化合物の添加塩に関する;医薬的に許容されうる非毒性の塩が製造されるが、式(I)の化合物を単離または精製するために用いることができるその他の塩もまた本発明の範疇である。

【0009】アルキル、アルキレン、アルコキシおよびチオアルコキシ基は直鎖でも分岐鎖でもよい。Zはとりわけベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニルおよび[2,3-C]-チエノまたは[3,2-C]-ピリジルを表す。Zが式:

【化17】



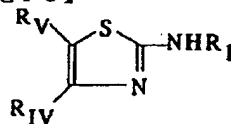
{式中、(X_i)_{ni}は所望の芳香核の置換体を表す}のインドリル基を表す場合、R₉は、H;(C₁-C₄)アルキル基;所望によりエステル化してよい式-Z₄-COOR₁₀ (式中、Z₄は(C₁-C₄)アルキレンを表し、R₁₀はH、ベンジルまたは(C₁-C₆)アルキルを表す)のカルボキシアルキレン基;式-Z₅-CONR₁₁R₁₂ (式中、R₁₁およびR₁₂、独立してHもしくは(C₁-C₆)アルキルを表すか、またはNとでホルホリノもしくはピペリジノから選択される飽和ヘテロ環を形成し、Z₅は(C₁-C₄)

アルキレンである)のカルバモイルアルキレン基;式COR₁₃ (式中、R₁₃は(C₁-C₄)アルキルまたはフェニルを表す)のアシル基;式COOR₁₄ (式中、R₁₄はt-ブチルまたはベンジルを表す)のアルコキシカルボニル基を表わしてもよい。

【0010】式(I)の化合物中、R₁が水素を表す化合物が好ましく、その中でもさらにとりわけZが窒素上で非置換または置換されているインドリル基を表す化合物が好ましい;R₁₄基の中ではフェニル基が好ましい。

10 【0011】式(I)の化合物の製造もまた本発明の対象であり、これらは式(II):

【化18】



(II)

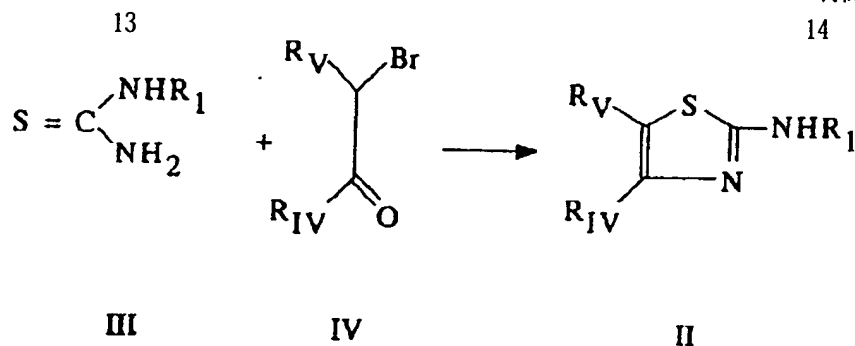
[式中、R₁、おR₁₄およびR_Vは(I)で規定される意味である]のアミノチアゾールを、式Z'COOH (式中、Z'はZかまたはZの官能基が保護されている置換体Zを表し、R₁、R_V、R₁₄およびZは式(I)と同じ意味である)の酸と、または酸Z'COOHの活性体、例えば酸ハライド、酸無水物好ましくは炭酸無水物のような混合無水物または活性化エステル、ペプチド合成に通常用いられる試薬で得られるもの、とアミン基のアシル化の通常の条件下カップリング反応させることにより製造される。

【0012】化合物(II)は保護されていてもよい;この場合、R₁⁰はR₁と同じ置換基(式中、存在するアミノ基はN-保護される)を表し、R₁₄⁰およびR_V⁰はR₁₄およびR_Vと同じ置換基(式中、水酸基またはアミノ基はO-およびN-保護される)を表す。一度基を保護すると、必要場合は縮合の後、適当な脱保護反応を行う。式(I)のアミノチアゾール類は数多く知られている。

【0013】新規なアミノチアゾール類は、とりわけBull. Soc. Chim. (c)巻2498-2503頁(1963年)に報告された方法の1つに準じて製造できる。一般的にチオ尿素は、以下の反応式に従って、アルファ-ハロゲン化、好ましくはアルファ-臭素化ケトンと反応させる:

反応式 1

【化19】



R_I 、 R_{IV} および R_V は式(II)と同じ意味である。種々の化合物(II)(式中 R_I はアミノアルキル基を表す)の製造は、E P-A第0283390号に記載されている。

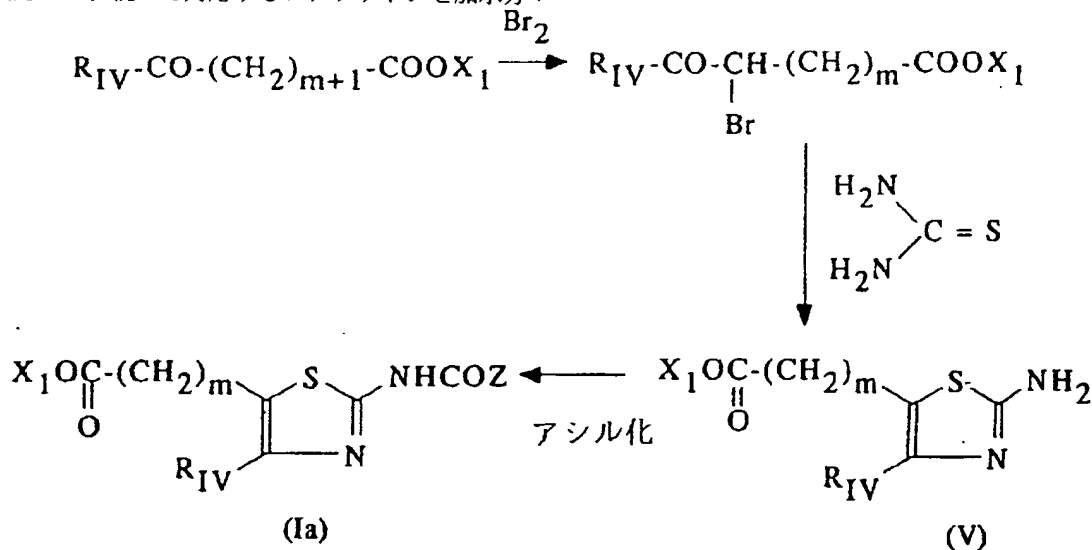
【0014】アルファハロゲン化ケトン類およびチオ尿素類は、文献に報告されている原理の方法により製造できる。従って、アルファ臭素化ケトン類(IV)は、 $R_V\text{CH}_2\text{COR}$ を臭素と、酢酸溶媒中で反応させるか、または臭化第二銅と有機溶媒、例えば酢酸エチル、塩素含有溶媒またはその混合物中で反応させることにより製造できる。出発物質である芳香族ケトン類は一般にフリーデル・クラフツ反応により製造されるが、脂肪族メチルケトン類はジアゾメタンを適当なカルボキシル酸塩化物と反応させ、続いて対応するジアゾケトンを加水分*

10* 解して製造できる。

【0015】アルファ塩素化芳香族ケトン類は、フリーデル・クラフツ反応により、適当にアルファ塩素化酸塩化物とで製造できる。 R_V がエステル基 $(\text{CH}_2)_m - \text{COOX}_1$ を表す場合、対応する以下の式(V)(式中、 R_{IV} 、 X_1 および m は(I)で規定するとおりである)のチアゾール置換体は既知であるか、または既知の方法に準じて、以下の反応式に従ってアルファプロモアセト酸またはアルファプロモケトエステルをチオ尿素と反応させることにより製造する：

20 反応式 2

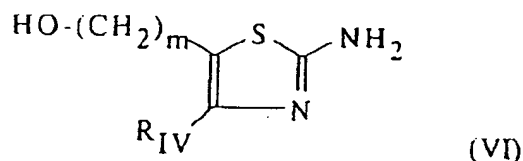
【化20】



【0016】置換基 R_V の価に応じて、以下の製造方法を用いる：

a) R_V が $-(\text{CH}_2)_m - \text{OH}$ 基を表す場合、対応する以下の式(VI)(式中、 m は(I)で規定するとおりである)の2-アミノチアゾール置換体は上記エステル類(V)から水素化アルカリ金属、例えば水素化リチウムアルミニウムで適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中還元することにより製造でき、式：

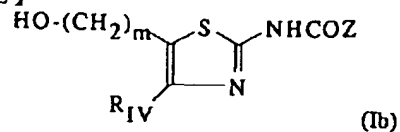
【化21】



(VI)

のアミノアルコールを得、(VI)を ZCOOH でアシル化して式(Ib)：

【化22】



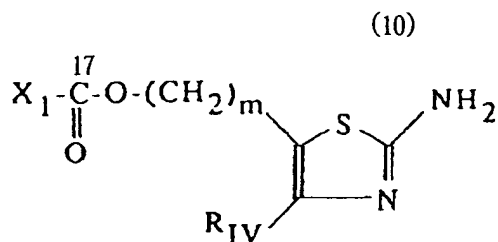
(Ib)

* 換体(VII)、(VIIc)または(VIIId)(式中、R_w基、q、m、wおよびX₁は(I)で規定するとおりである)は、
—以下の反応式3によって:

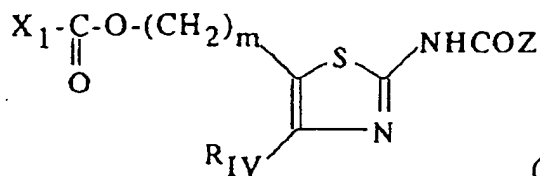
反応式 3

[illegible]

—または上記で規定するような、酸塩化物、例えば塩化 40 媒、例えばピリジン中で反応から製造でき、式：
アセチルのよなN保護したアルコール類（V I）と溶 【化24】

(VIIc)式中 $W = O$

又は



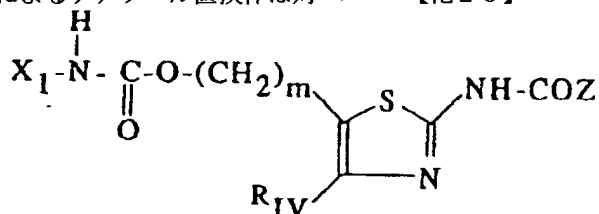
(Ic)

(式中、 X_1 、 m 、 R_{IV} または Z は上記(I)で規定するとおりである)のエステル類を得ることができる；

【0018】c) R_V がカルバメート $-(CH_2)_m-O-C(=O)NHX_1$ (式中、 m および X_1 は(I)で規定するとおりである)を表す場合、本発明によるチアゾール置換体は対 *

* 応ずる水酸化化合物(Ib)から、式 $X_1-N=C=O$ のイソシアネートを非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはジクロロメタン中 $20^\circ\text{C}-100^\circ\text{C}$ の温度で反応させて製造し、式(I f)：

【化25】



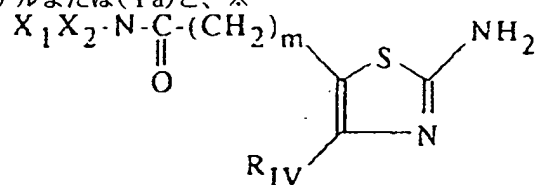
(If)

(式中、 X_1 、 m 、 R_{IV} および Z は(I)で規定するとおりである)の化合物を得る；

【0019】d) R_V がアミド $-(CH_2)_m-CONX_1X_2$ (式中、 m 、 X_1 および X_2 は(I)で規定するとおりである)を表す場合、本発明によるチアゾール類は、アミン NHX_1X_2 を対応する式(V)のエステルまたは(Ia)と、*

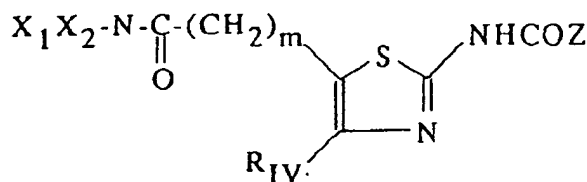
* 溶媒たとえばアルコールの存在下または不存在下、 $20-120^\circ\text{C}$ の温度で反応させることにより製造する：
反応はまた密閉試験管中でアミンが揮発性であるかどうかに応じて行うことができ、式(VIII)また(Ig)：

【化26】



(VIII)

又は



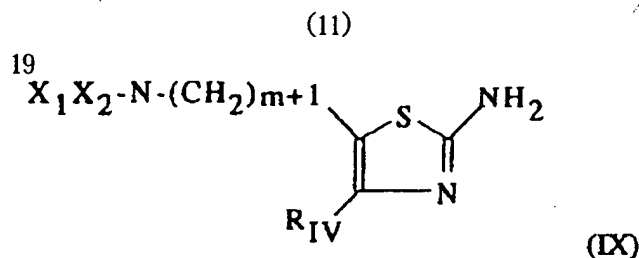
(Ig)

(式中、 X_1 、 X_2 、 m 、 R_{IV} および所望により Z は(I)と同じ意味であってもよい)の化合物を得る；

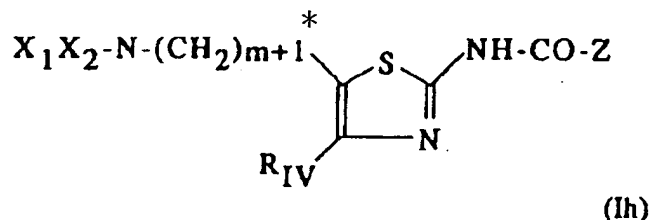
【0020】e) R_V がアミン基 $-(CH_2)_m-NX_1X_2$ を表す場合、本発明によるチアゾール置換体は、例えば式(VIII)の上述のアミド類を、水素化アルカリ金属、例え

ば水素化リチウムアルミニウムで溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、 20°C から溶媒の沸点までの間の温度で還元することにより製造し、式：

【化27】



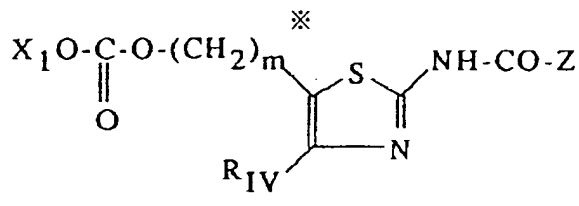
の化合物が得られる。(IX)をZCOOHでアシル化すると、式(Ih)：



(式中、 X_1 、 X_2 、 m 、 R_{IV} および Z は(I)と同じ意味である)の化合物が得られる；

【0021】f) R_{IV} がカルボネート $(CH_2)_m-OCO-OX_1$ (式中、 m および X_1 は(I)におけると同じ意味である)を表す場合、本発明によるチアゾール類はアルコール類(Ib)から、クロロホルメート：

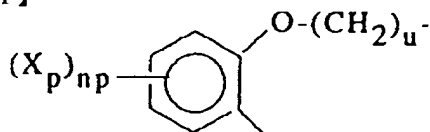
【化29】



(式中、 X_1 、 m 、 R_{IV} および Z は(I)で規定するとおりである)の化合物を得る。

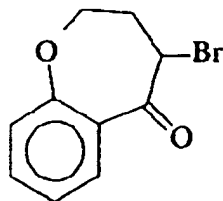
【0022】g) R_{IV} および R_V がチアゾール核の4位でフェニル炭素を介して結合し、一緒になって基：

【化31】



(式中、 $(X_p)_{np}$ および u は(I)で規定するとおりである)を表す場合；例えば式：

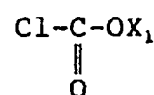
【化32】



の中間生成物4-ブロモ-2H-ジヒドロ-3,4-[1]-ベンズオキセピン-5-オンは、G. フォンタインら、C.R. Acad. Sci. 258巻4583頁(1965年)に準じて製造する；式：

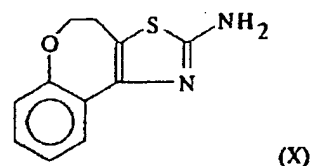
【化33】

※



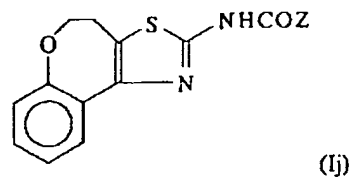
と、塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下反応させて、式(Ii)：

【化30】



の2-アミノ-4,5-ジヒドロ-[5,4-d]-チアゾロ[1]ベンズオキセピンは、前述の常法に従ってチオ尿素で環化して製造し、次いでアシル化し、式：

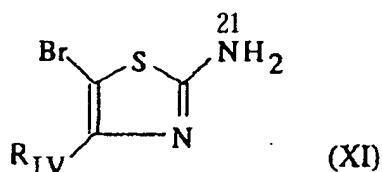
【化34】



(式中、 Z は(I)で規定するとおりである)の化合物を得る；

【0023】h) R_V がアミノ基 $-NX_2X_4$ (式中、 X_2 および X_4 は(I)で規定するとおりである)を表す場合、本発明によるチアゾール置換体は式：

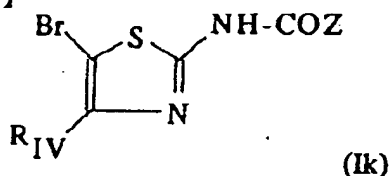
【化35】



の2-アミノ-5-ブロモチアゾールから製造でき、式(XI)の化合物は、J. Chem. Soc. 114頁(1947年)に準じて製造し、これを次に：

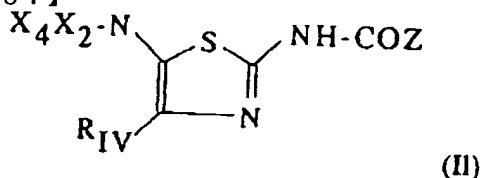
—例えばZCOOH置換体と、BOPおよび塩基、例えばトリエチルアミンの存在下アシル化し、次いで式：

【化36】



(式中、R_{IV} およびZは(I)で規定するとおりである)の得られた臭素化誘導体をアルコール中20℃から溶媒の沸点までの間の温度でアミンNHX₂X₄で置換し、式：

【化37】



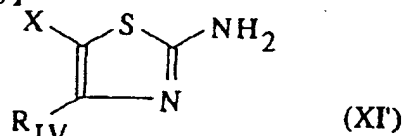
(式中、X₂、X₄、R_{IV} およびZは(I)で規定するとおりである)の化合物を得るか、
—または、アミンNHX₂X₄で置換し、次いでチアゾールの2位でアシル化するが、この2反応は前述の条件と同一の条件下で実施する；

【0024】i) R_Vが基-(CH₂)_m-X(式中、m=0およびXは(C₁-C₅)アルコキシ基を表す)を表す場合、対応する2-アミノチアゾールは、所望によりフェニル上で置換されていてもよい2-プロモ-2-アルコキシ

22

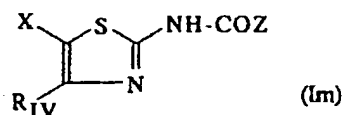
—1-フェニルエタノンから製造し、式：

【化38】



(式中、R_{IV} は上記で規定するとおりであり、Xは(C₁-C₅)アルコキシを表す)の生成物を得、これを次に上記で指示するとおりアシル化し、式：

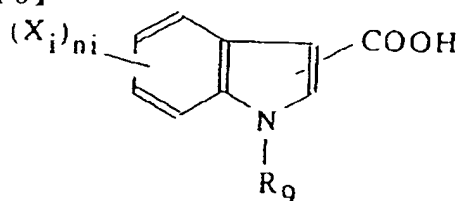
【化39】



(式中、R_{IV} およびZは(I)で規定するとおりであり、Xは前期の(XI')で規定するとおりである)の化合物(Im)またはそれらの塩の1種を得る。

【0025】式(XI')の化合物は新規な中間生成物であり、これもまた本発明の範疇である。酸ZCOOHまたはZ'COOHには既知のものもあり、市販により入手可能なものもある；その他のものは類似の分子に関して既知である方法を用いて製造する。すなわち、本明細書では以後Z'COOHと称する式：

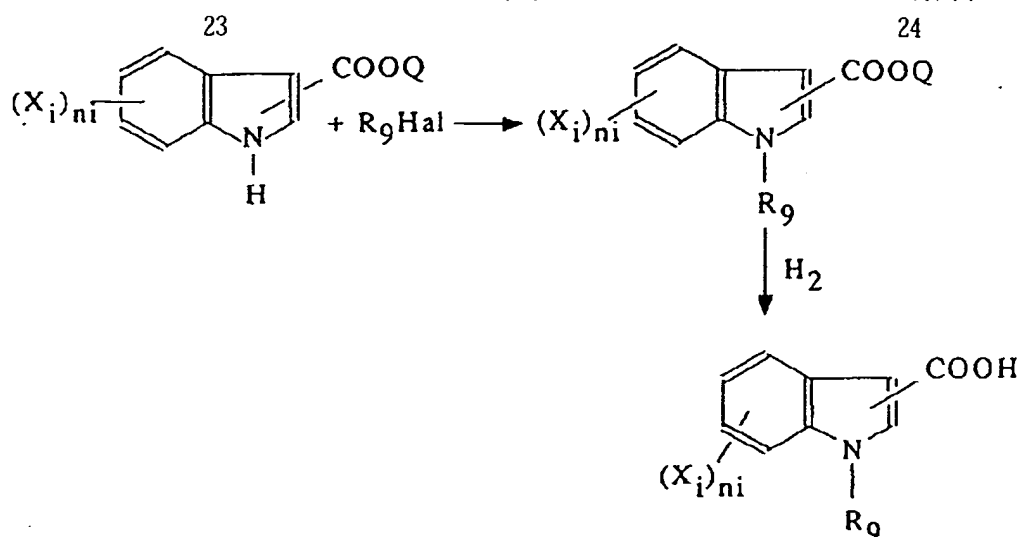
【化40】



(式中、R₉はアルコキシカルボニルアルキレン基を表す)のインドールカルボキシル酸類は、市販により入手可能な、または通常の方法により得られるインドールカルボキシル酸類から、以下の反応式4：

反応式 4

【化41】



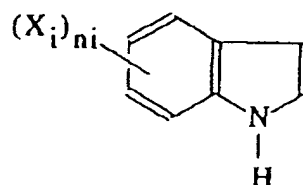
(式中、Halはハロゲン原子を表し、Qはベンジル基を表す)の反応を用いて製造できる。

【0026】反応式4のベンジルエステルは対応する酸をベンジルアルコールと、ペプチド合成で通常用いられる酸基活性化剤の1つ、例えば:

—1,1'—カルボニルジイミダゾール[シンセシス(Synthesis)833頁(1982年)参照]
 —4—ジメチルアミノピリジンの存在下N,N—ジシクロヘキシルカルボジイミド[ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)55巻4号1390頁(1990年)参照]
 —ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート[シンセシス(Synthesis)413頁(1977年)参照]の存在下で反応させることにより製造する。R₉をインドールの窒素に結合する間に用いる塩基は、無水強塩基、例えば水素化アルカリ金属が好ましい;反応混合物はこの場合、強塩基の存在下安定である非プロトン性極性溶媒、例えばジメチルホルムアミドまたはジメトキシエタンである;反応は約15℃—80℃の温度で行う。

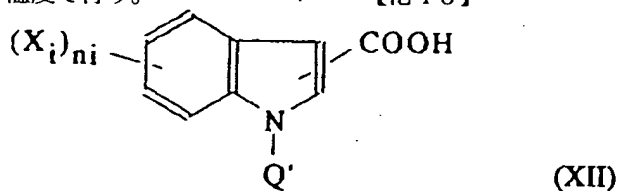
*【0027】N—アルキル化した後、少なくとも1当量の水素を、炭素上で触媒、例えばパラジウムの存在下、アルコールまたはジメチルホルムアミドに溶解したエステルと、所望によりおだやかな圧力下で反応させて、通常の方法でベンジル基を除去する。さらに、ZCOOH酸類があまり安定でないものや、またはカップリング中にアミノチアゾールと反応できる基を有するものがあり、これらを保護した形態Z'COOHで用いるのが好ましい。

【0028】すなわち、誘導体(I)[式中、Zは:
 【化42】

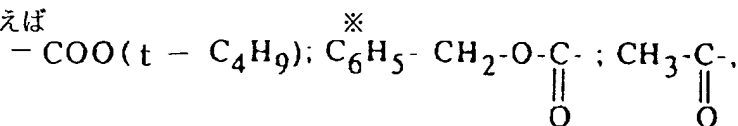


(式中、(Xi)niは所望の置換基を表す)を表す]はアミノチアゾールを式:

【化43】

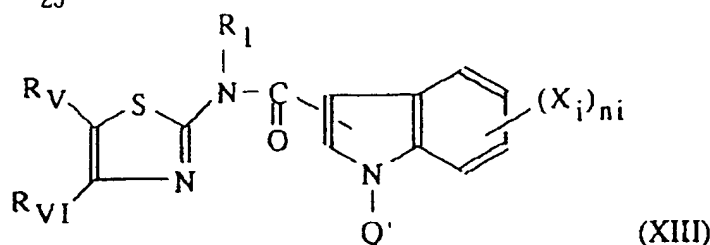


(式中、Q'は通常アミノ酸カップリング反応でNH₂の保護に用いられる基、例えば



を表す)のインドールカルボキシル酸Z'COOHの化合物にカップリングさせて得られる化合物から製造でき

る。保護基Qは式:
 【化45】

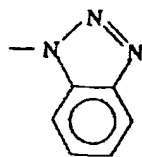


の化合物から除去でき、式(XIII)の化合物は誘導体(II)にカップリングさせ後、通常の脱保護法により得られる。BOCは溶媒の不在下、180-200℃の温度で熱分解により除去できる。

【0029】インドールカルボキシル酸 $Z''COOH$ (式中、 R_9 は $COOC(CH_3)_3$ または $COOCH_2C_6H_5$ である)は、 t -ブチル・ジカルボネートまたはベンジル・クロロホルメートを $Z''COOH$ (式中、 $R_9=H$)と、塩基、例えばトリエチルアミンまたは4-ジメチルアミノピリジンの存在下、溶媒例えばアセトニトリルまたは塩化メチレン中で反応させることにより製造できる。酸 $Z''COOH$ (式中、 R_9 はアシル基である)は、酸塩化物または無水物を $Z''COOH$ (式中、 $R_9=H$ である)と、1当量のトリエチルアミンおよび4-ジメチルアミノピリジンの存在下、例えばジクロロメタン中で反応させることにより製造できる。式 $ZCOCl$ の酸塩化物は、とりわけ $SOCl_2$ または $POCl_3$ および P_2O_5 の混合物を対応する酸と、一般に溶媒の不在下、反応混合物の還流温度で反応させることにより製造できる。

【0030】式 $ZCOOY'$ 、 $Z'COOY'$ または $Z''COOY'$ の活性エステルの中で、 Y' が：

【化46】



を表す化合物は、1-ヒドロキシベンゾチアゾールを酸と、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(Journal of American Chemical Society)93巻6318-6319頁(1971年)に報告された方法に準じて反応させるか、または1-ベンゾチアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートをシンセシス(Synthesis)751-752頁(1976年)に報告された方法に準じて反応させることにより製造できる。アミノチアゾール(II)と活性化エステルの形態の酸とのカップリングは、化合物の溶解性および酸基の活性化の型に応じて選択した性質の溶媒中で、好ましくは塩基、例えばトリエチルアミンのような三級アミンの存在下、行うことができる。反応は概して0℃-30℃の温度で行う。

【0031】式(I)の化合物がZ中にカルボキシル酸基

を含有する場合、これらは好ましくは塩基溶媒中、エステルの加水分解により、例えば水酸化アルカリ金属のような無機塩基を希アルコール性溶媒中反応させることにより、または t -ブチルエステルの場合、酸加水分解により製造する。式(I)の化合物の酸または塩基の添加塩は、通常の方法で酸または塩基を式(I)の化合物の溶液に導入して製造する。塩の溶解性に応じて溶剤の蒸発後または非溶剤の添加後、塩を単離する。式(I)の化合物およびその塩は、コレシストキニンが受容体に結合するのを阻害する。これらは多かれ少なかれAまたはB型受容体に対して選択的であり、多かれ少なかれ強力なガストリン拮抗剤である。

【0032】CCK A受容体に対する親和性は、イン・ビトロで以下に記載する方法を用いて決定されている。この方法の原理はライフ・サイエンス(Life Sciences)37巻26号2483-2490頁(1985年)に記載されている；この方法は、ラット膵臓のホモジネート中、受容体からのヨード化CCK 8Sの置換を測定することを含む：膵臓膜懸濁液(タンパク質100μg/ml)を $MgCl_2$ (5mM)、バシトラシン(0.1mg/ml)、メチルフェニルメタンスルホン酸フッ素化物(0.1mg/ml)を含有するトリス塩酸緩衝液(50mM)、pH7.4中25℃で40分間、ヨード化CCK 8S(2000Ci/ミリモル、最終濃度50mMと等量)および漸増的濃度の試験物質の存在下、恒温培養する；40分後に遠心により反応を停止させる。上清の除去後、小塊の放射活性を測定する。さらに、非特異的結合を1μMの濃度のCCK 8S存在下、測定する。

【0033】これらの条件下、結合を50%阻害する濃度(IC_{50})は、本発明の化合物で 10^{-7} M未満であり、多くは約 10^{-10} Mである。CCK B受容体に対する親和性は、モルモットの皮質ホモジネートに存在する特異的受容体からのヨード化CCK 8Sの置換を、CCK A受容体の場合と同じ方法を用いるが、膜懸濁液はタンパク質600μg/mlを $MaCl$ (130mM)、 $MgCl_2$ (5mM)、EDTA(1mM)およびバシトラシン(250mg/ml)含有HEPES緩衝液、pH6.5と共に含有するものに代え、恒温培養は2時間にして測定し決定した。 10^{-5} Mの濃度で、全ての化合物は、B受容体から標識化CCK 8Sの25%以上を置換する； IC_{50} が約 10^{-9} Mのものもある。

【0034】ほとんどのCCK B受容体-特異的化合物のガストリン受容体に対する親和性を、以下に記載す

る方法に準じて研究した。この方法の原理はJ. Receptor. Res. 3巻5号647-655頁(1983年)に記載されている;モルモット胃腺をNaCl(98mM)、KCl(6mM)、NaH₂PO₄(2.5mM)、ピルベート(5mM)、CaCl₂(0.5mM)、MgCl₂(1mM)、グルコース(11.5mM)、グルタミン(1mM)、ウシアルブミン(0.4g/100ml)含有HEPES緩衝液(24.5mM)、pH=7.4中、37℃で90分間、水浴中でヨード化ガストリン(2-17)(2000ci/ミリモル;70pM)および漸増的濃度の試験物質の存在下、恒温培養した。遠心により反応を停止させ、小塊の放射活性を測定した;非特異的結合をガストリン(2-17)1μMの存在下測定した。本発明の化合物のIC₅₀は10⁻⁵M-10⁻⁹Mである。

【0035】本発明の化合物はCCKの受容体に関して阻害活性を有することも示されている。これはイン・ビトロで試験物質による、ラット腺房細胞のCCK8S刺激によるアミラーゼ分泌の阻害を、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(Journal of Biological Chemistry)254巻12号5321-5327頁(1979年)に報告された(モルモット膵臓組織を用いる)のと類似の方法に従って測定することにより示されている。化合物のIC₅₀は10⁻⁶M-10⁻⁹Mである。最終的には、マウスにおいてイン・ビボで、CCK A受容体に対して良好な親和性を有する化合物は、CCK8Sの皮下投与により誘起される胃の空虚化の阻害と、ライフ・サイエンス(Life Sciences)39巻1631頁-1638頁(1986年)に報告される方法で、拮抗した;このように決定されたED₅₀ (50%有効投与量)は、実質的に既知のガストリン拮抗剤、プログルミドのED₅₀よりも低い。

【0036】これらの化合物はあまり毒性が強くないので、腸管部分または中枢神経系において、その特異性に応じて、これらのペプチドの過分泌の、またはこれらが関与する生物学的ホルモン系の脱制御の結果生じる生理学的不全の処置用の医薬品として用いることができる。「プロシーディングズ・オブ・インターナショナル・シンポジウム・オン・ガストリン・アンド・コレシストキニン」(Proceedings of International Symposium on Gastrin and Cholecystokinin)1987年9月7-11頁-J. P.バリ、J.マルティネツ編-エルセビア・サイエンス・パブリケーションBV.に開示される、CCKおよびガストリン拮抗剤の治療用適用の報告を参考に供することができる。とりわけ、CCKの*

*拮抗剤は腸管ジスキネジー、例えば過敏性結腸症候群の処置、急性もしくは慢性膵炎の処置または膵臓癌の処置において、また、食欲の制御にも、またはアヘン含有鎮痛薬と組み合わせて痛みの処置に有用であろう。

【0037】より選択的なガストリン拮抗剤として、これらは胃潰瘍の処置および予防、ゾーリンガー・エリソン症候群の処置、幽門洞のG細胞の過形成の処置に、または食道、胃もしくは腸の癌性腫瘍の患者に有用であろう。A受容体に関する場合のコレシストキニン拮抗剤の中では、以下の化合物が好ましい:

2-[(1-カルボキシメチル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-アセトキシエチルチアゾール。

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-アセトキシエチルチアゾール。

【0038】本発明による医薬品は、少なくとも1つの式(I)の化合物または医薬的に許容され得る酸または塩基によるその塩の1つを、所望により経口、筋肉内、非経口または直腸経路を介して通常の方法で投与できる医薬的組成物を構成するための通常の賦形剤と組み合わせて提供される。投与量は疾病の性質および重篤度、化合物、並びに投与経路に依存する。成人の経口で20-100mg/日、注射で3-10mgが一般的である。

【0039】本発明による医薬用組成物は、経口投与用では錠剤、丸剤、硬ゼラチンカプセルもしくは顆粒の形態で、また別に溶液、懸濁液もしくはゲルの形態で提供することができる。非経口投与では、本発明の組成物は注射用の油または任意の溶剤中溶液、懸濁液または乳液の形態で、所望によりこの型の製剤に通常用いられる補助剤を含有する水性ベースにして提供されるであろう。皮膚または筋膜上の局所投与用に、本発明による組成物はクリーム、軟膏としてまたは経皮製剤の形態で提供され、一方直腸投与用に、錠剤および直腸カプセルの形態で提供される。

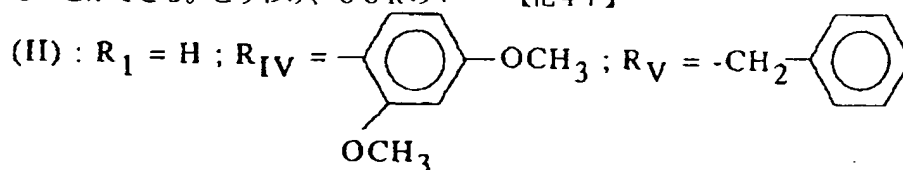
【0040】以下本文において、発明の実施例および式IIと式IVの合成中間体の製造方法を記載する。融点、m.p.は毛細管で測定した。核磁気共鳴(NMR)スペクトルをテトラメチルシランを基準として記載した。

製造A

5位が-(CH₂)_nX₁基で置換された2-アミノチアゾール

2-アミノ-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-ベンジルチアゾール

【化47】



A) 1-(2, 4-ジメトキシフェニル)-3-フェニルプロパン-1-オンを、E. トマス等、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1985年、第28巻、442~446頁記載のフリーデルクラフト反応により製造する。

B) 1-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-ブromo-3-フェニルプロパン-1-オンを常用方法により、ジクロロメタンまたは四塩化炭素のような溶媒中で臭素を用いて臭素化して製造する。

【0041】C) 2-アミノ-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-5-ベンジルチアゾール

チオ尿素4.35gを上記で製造の臭素化誘導体10g *

*に加えて、95° エタノール100mlに溶解し、反応混合液を3時間還流する。反応液を真空下濃縮し、残渣をジクロロメタンに取り、Na₂CO₃の飽和溶液で洗浄する。有機層を傾斜して分離し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン50mlから結晶化した。

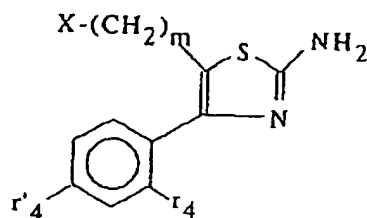
m = 7.10g

融点 = 202~203°C

【0042】上記と同様の製造法より、以下の第1表に示す2-アミノチアゾールを製造する。

【表1】

第1表



X-(CH ₂) _m	R ₄	R ₄	m.p.; °C
	-OCH ₃	-OCH ₃	119
	-OCH ₃	-OCH ₃	163-164
	-OCH ₃	-OCH ₃	162
	-OCH ₃	-OCH ₃	121
	-OCH ₃	-OCH ₃	176
	H	H	107

【0043】製造B

5位が-(CH₂)_n-CO₂X₁-基または-(CH₂)_n-CH₂OH基で置換された2-アミノチアゾール

A) 2-アミノ-4-フェニル-5-メトキシカルボニルメチルチアゾール

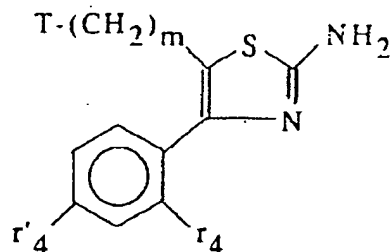
(II) : R₁ = H ; R_{IV} = -C₆H₅ ; R_V = -CH₂-CO₂CH₃

E. ノット、ジャーナル・オブ・ケミカル・サイエンス (J. Chem. Soc.) 1945年、455頁により製造した。

50 B) 2-アミノ-4-フェニル-5-ヒドロキシエチル

チアゾール

上記で製造されたアミノエステル5 gを、0℃に冷却したテトラヒドロフラン100 ml中水素化リチウムアルミニウム2 gの懸濁液に加えて、反応混合液を2時間還流する。水2 ml、濃NaOH 1 mlおよび水6 mlを、氷浴で冷却した後に順次加え、反応混合物を一夜攪拌する。無機物質を濾過により分離し、母液を真空下で濃縮する。残渣をジクロロメタン中に取り、水で洗浄し、つづいて有機層をデカントし、MgSO₄で乾燥

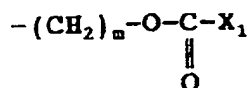
*
第2表

T	r ₄	r ₄	m	m-p; °C
-CO ₂ CH ₃	H	H	1	231
-OH	H	H	2	121
-COO-CH ₂ CH ₃	H	H	0	175
-COO-CH ₂ CH ₃	H	H	1	162
-COO-CH ₂ CH ₃	2-OCH ₃	4-OCH ₃	1	117-118

【0045】製造C

5位が、

【化48】



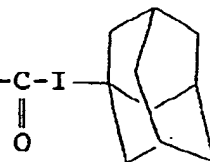
30※基または-(CH₂)_n-S-X₁基で置換された2-アミノチアゾール

2-アミノ-5-(1-アダマンチル-1-カルボニルオキシエチル)-4-フェニルチアゾール

【化49】

※

(II) : R_I = H; R_{IV} = C₆H₅; R_V = -(CH₂)₂-O-C-I



A. 4-(1-アダマンチルカルボニルオキシ)-1-フェニル-1-ブタン

1-アダマンチルカルボン酸のセシウム塩を1-アダマンチルカルボン酸12 gおよび炭酸セシウム10.96 gからジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、1977年、42、第8巻、1286頁により製造する。得られた塩をDMF 70 mlに溶解し、4-ヨード-1-フェニルブタン-1-オン18 gを加え、反応混合液を一夜還流する。DMFを真空下蒸発し、残渣を5% Na₂CO₃溶液に再懸濁し、CH₂

50

Cl₂で抽出する。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥する。それを真空下で乾燥し、残渣を、溶出液：CH₂Cl₂、シリカゲル上でクロマトグラフにかける。純画分の濃縮により所望の化合物10 gを得る。

【0046】B. 2-アミノ-5-(1-アダマンチル-1-カルボニルオキシエチル)-4-フェニルチアゾール

上記で製造した化合物10 gをCCl₄ 100 mlに溶解する。CCl₄ 50 ml中に溶解した臭素4.9 gを加え、反応混合液を30分間攪拌しながら放置する。それ

を水で洗浄し、有機層をデカントし、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣を95°エタノール50ml中に取り。チオ尿素3.9gを溶液に加え、反応混合物を室温で一晩放置する。混合液を真空下濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 中溶解し、5% $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、有機層をデカントし、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をエーテルに取り、乾燥*

*する。

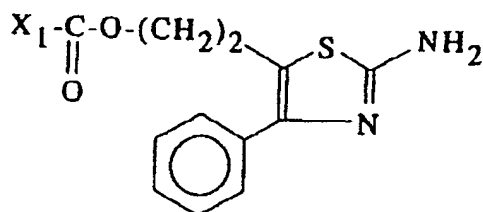
$m = 6.8g$

融点 = 167°C

【0047】上記と同様の方法により、以下の第3表に示す2-アミノチアゾールを製造する。

【表3】

第3表



X_1	m.p.; °C
$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_3-C- \\ \\ CH_3 \end{array} $	109-110
$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ C_6H_4 \\ \\ CH_3 \end{array} $	129-130
$ \begin{array}{c} OCH_3 \\ \\ C_6H_4 \\ \\ OCH_3 \end{array} $	147-149
$ \begin{array}{c} H_3C-C_6H_4- \end{array} $	190-192
$ \begin{array}{c} C_6H_5-S- \end{array} $	107-108

【0048】製造D

5位が、 $-(CH_2)_4$ X基で(式中、Xは $-NX_1X_2$ であり、 $X_1=X_2=H$)置換された2-アミノチアゾール2-アミノ-5-アミノエチル-4-フェニルチアゾールの製造

(II) : $R_1 = H$; $R_{IV} = -C_6H_5$; $R_V = -CH_2CH_2NH_2$

A) 4-フタルイミド-1-フェニルブタン-1-オン4-ヨード-1-フェニルブタン-1-オン27.4gとフタルイミドカリウム27gをDMF100ml中で

120°Cで24時間加熱する。DMFを真空下で濃縮し、残渣を水および1N $NaOH$ 溶液で順次洗浄し、酢酸エチルで抽出する。有機層をデカントし、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。

$m = 11g$

【0049】B) 2-アミノ-5-フタルイミドエチル-4-フェニルチアゾール

上記で製造した化合物9.6gを CCl_4 50mlおよび CH_2Cl_2 80ml中に溶解する。 CCl_4 30ml中臭素5.6gの溶液をその溶液に滴下しつつ加える。反応混

合物を水で洗浄し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をエタノール70ml中に取り、チオ尿素4.5gを加え、反応混合液を室温で一夜放置する。混合物を冷却し、臭化水素化物を濾過により分離し、エタノールで洗浄し、5% Na_2CO_3 /エチルエーテル混合物中で激しく攪拌する。結晶を濾過する。

$m = 8\text{ g}$ $F = 208^\circ\text{C}$

C) 2-アミノ-5-アミノエチル-4-フェニルチアゾール

上記で製造した生成物8gを無水エタノール100ml中に溶解したヒドラジン水和物1.5gで処理する。反応混合物を一夜還流し、次の操作を順次行う。エタノールを真空下濃縮し、残渣を水中に取り、 $pH = 1$ まで濃塩酸の添加により酸性にし、フタラジンジオンを濾過により分離し、水層を氷浴で冷却し、 $pH = 9$ まで濃 $NaOH$ の添加によりアルカリ性にし、沈澱物を濾過し、水で洗浄し、天火乾燥する。

$m = 3.7\text{ g}$

融点 $= 136 \sim 137^\circ\text{C}$

*【0050】製造E

5位が、 $-(CH_2)_nX$ 基(式中、 X は $-NX_1X_2$ であり、 $X_1 = H$ および $X_2 = -CO-CH_3$)で置換された2-アミノチアゾール

2-アミノ-5-(2-アセチルアミノ-1-エチル)-4-フェニルチアゾール

(II): $R_I = H$; $R_{IV} = -C_6H_5$; $R_V = CH_3CONH(CH_2)-$

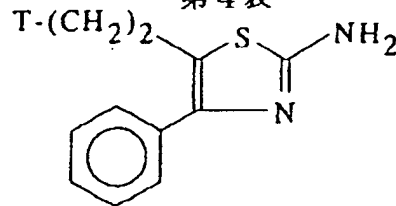
10 トリエチルアミン0.7ml存在下、THF60ml中に溶解した製造法Dにより得られた2-アミノチアゾール1gをTHF20ml中に溶解した無水酢酸0.44mlで処理する。反応混合物を室温で2時間放置し、真空下で濃縮する。残渣を5% $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、沈澱物を濾過により分離し、水で洗浄し、乾燥する。

$m = 1.12\text{ g}$

融点 $= 208 \sim 209^\circ\text{C}$

【0051】製造Dにより得られた2-アミノチアゾールを使用して、製造Eに記載の製造法を行うことにより、以下の第4表に示す中間化合物を製造する。

*20 第4表



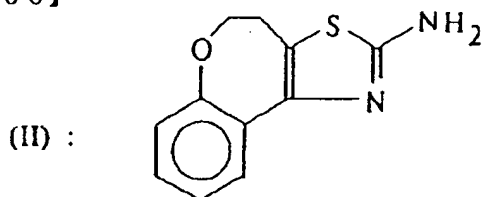
T	m.p.; $^\circ\text{C}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-O-C-NH-} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{-C-O-C-NH-} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-C-NH-} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-C-NH-} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	157-158
	油状
	171
	151

37

【0052】製造F

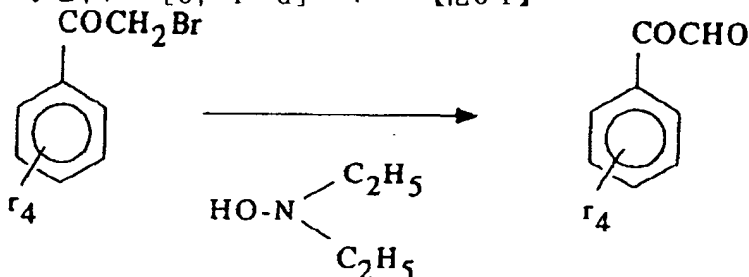
2-アミノ-4, 5-ジヒドロ-[5, 4-d]-チアゾール-[1]-ベンズオキセピン

【化50】



A) 4-ブromo-4-2H-3, 4-ジヒドロ-[1]-ベンズオキセピン-5-オンをG. フォンテーヌ、P. メッテ、C.R.Acad.Sci.、1964年、第258巻、4583頁により製造する。

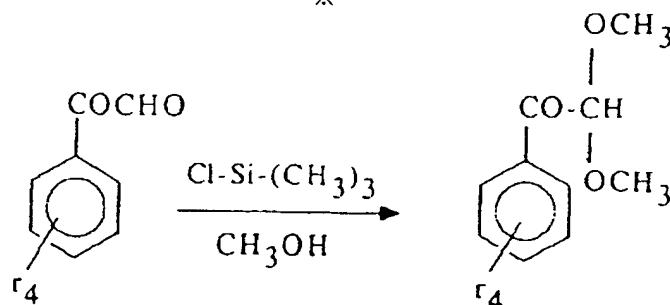
B) 2-アミノ-4, 5-ジヒドロ-[5, 4-d]-*



ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、1977年、第42(4)巻、754頁に記載。

※工程2

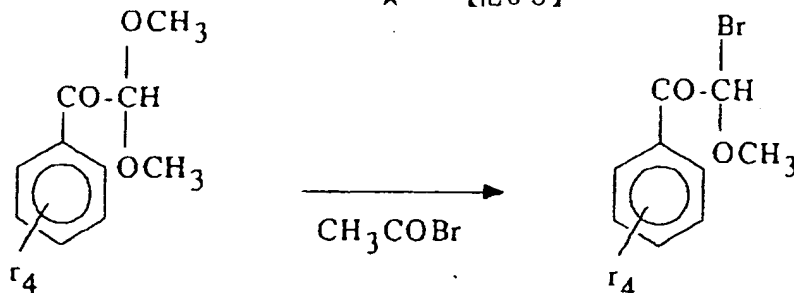
【化52】



シンセシス (Synthesis)、1983年、203頁に記載。

★工程3

★【化53】



ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ (J. Chem. Soc.)、パーキン I、1981年、2435頁に記載。

2-アミノ-5-メトキシ-4-フェニルチアゾール

【0054】(II): $R_1 = H$; $R_{IV} = -C_6H_5$; $R_V = -OCH_3$

38

*チアゾール-[1]-ベンズオキセピン

チオ尿素2.05gをエタノール100ml中に可溶化した臭素化誘導体0.027モルに加える。混合物を3時間還流する。エタノールを蒸発し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液に取る。それを酢酸エチルで抽出し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発し、乾燥する。白色結晶2.4gを得る。

融点=216℃

【0053】製造G

10 5位が、 $-(CH_2)_m-X$ (式中、 $m=0$ およびXが $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基またはハロゲンを表す)で置換された2-アミノチアゾール

反応式

工程1

【化51】

※工程2

【化52】

★工程3

★【化53】

2-ブromo-2-メトキシ-1-フェニルエタノン15.65gおよびチオ尿素5.52gをメタノール70mlに溶解する。反応混合液を一夜還流し、真空下で濃縮する。残渣を水中10% Na_2CO_3 溶液に取り、混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で

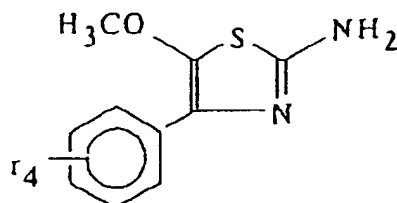
順次乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶化する。

m = 7.5 g

* 融点 = 96℃

【表5】

*
第5表



r ₄	m. p; °C
2-Cl	72
2-OCH ₃	159-160
4-CH ₃	112-114

【0055】製造H

インドールカルボン酸の製造

A) 1-*t*-ブチルオキシカルボニルメチルインドール-2-カルボン酸

a) ベンジルインドール-2-カルボキシレート

N, N'-カルボニルジイミダゾール5 gを乾燥テトラヒドロフラン50 ml中インドール-2-カルボン酸5 gの溶液へ入れる。室温で12時間攪拌後、ベンジルアルコール3.7 gを加え、反応混合物をその還流温度で加熱する。後者を8時間そのまま保ち、減圧下で蒸留により溶媒を除去する。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を1 N NaOH溶液で洗浄し、ついで、乾燥し、溶媒を蒸発させる。黄色残渣をイソプロパノールから再結晶する。

融点 = 136℃

収率 = 85%

b) ベンジル-1-*t*-ブトキシカルボニルメチルインドール-2-カルボキシレート

窒素雰囲気下0℃～5℃の室温で、油中80%水素化ナトリウム(0.075モル; 2.25 g)を、少しずつジメチルホルムアミド200 ml中インドール-2-カルボキシレート溶液(0.072モル; 18.18 g)に加える。混合物を放置して、室温に再平衡化し、混合物を1時間攪拌する。ついで、*t*-ブチルプロモアセテート(0.072モル; 14 g)を10℃で滴下しつつ加える。反応混合物を室温で3時間放置する。ジメチルホルムアミドを蒸発し、続いて残渣を水に取り、塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発し、乾燥する。白色結晶23.8 gをジイソプロピルエーテルから残渣の結晶化により得る。

融点 = 95℃

【0056】c) 1-*t*-ブトキシカルボニルメチルインドール-2-カルボン酸

上記で得られたエステル(0.065モル; 23.8 g)をエタノール400 mlとジメチルホルムアミド100 mlの混合液中に溶解させる。5%炭素上パラジウム1 gを加え、混合物を室温で常圧下水素化する。30分間攪拌後、水素の理論容量を吸収する。触媒をタルク上で濾過し、溶媒を蒸発し、乾燥する。結晶化残渣を得、これをジイソプロピルエーテルで洗浄する。白色結晶15.3 gを得る。

融点 = 177℃

【0057】B) 1-アセチルインドール-2-カルボン酸

塩化メチレン中、インドール-2-カルボン酸(0.06モル; 10 g)、トリエチルアミン(0.15モル; 21.25 g)無水酢酸(0.075モル; 7.5 g)および4-ジメチルアミンピリジン(0.006モル; 0.8 g)の混合物を室温で18時間攪拌する。ついで反応混合物をpH = 2の緩衝液の水溶液に注ぐ。生成した沈澱を濾過し、真空下天火乾燥する。塩化メチレン層をデカントし、硫酸ナトリウム上で乾燥し、3/4まで蒸発させる。1-アセチルインドール-2-カルボン酸の2回目の生成物が沈殿する。2回分の生成物を一緒にして、ベージュ色の結晶を9.4 g得る。

融点 = 168℃

【0058】C) 1-ベンジルオキシカルボニルアミノインドール-2-カルボン酸

インドール-2-カルボン酸8 gをジクロロメタン120 mlに溶解し、トリエチルアミン10 gと4-ジメチ

41

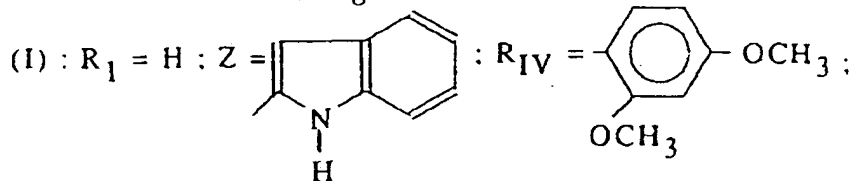
ルアミノピリジン1gを加える。反応混合物を攪拌し、0℃～5℃に冷却する。ベンジルオキシカルボニルクロリド8.5gを5℃より低い温度で滴下しつつ加える。混合物を一夜攪拌しながら保ち、真空下濃縮する。残渣を酢酸エチル500mlに取り、濾過する。母液を真空下濃縮し、ジクロロメタン50mlに取る。母液を濾過し、真空下濃縮する。

m=2.4g 油状

NMR (DMSO) : 5.38, 2 H (s, CH₂-C₆H₅) ; 7.0~8.0, 10 H (m; Har)

【0059】D) 1-t-ブチルオキシカルボニルインドール-2-カルボン酸

ジ-t-ブチルジカルボネート6gの溶液30mlを、アセトニトリル中、インドール-2-カルボン酸4gの*



R_V = -CH₂-C₆H₅

製造法Aにより上記で製造された2-アミノ-4-

(2, 4-ジメトキシフェニル)-5-ベンジルチアゾール1.96g、1-アセチルインドール-2-カルボン酸1.22g、トリエチルアミン0.85gおよびBOP 2.95gをジメチルホルムアミド20ml中に溶解する。反応混合物を室温で24時間攪拌し、pH=2の緩衝溶液に注ぐ。黄色沈澱を濾過により分離し、水で洗浄し、酢酸エチルに溶解する。溶液をpH=2の緩衝溶液、水、5% NaHCO₃溶液および水で順次洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下濃縮する。残渣を、溶出液：ジクロロメタン/酢酸エチル 98/2 (v/v)

42

* 溶液30ml、トリエチルアミン4mlおよび4-ジメチルアミノピリジン0.4gへ滴下しつつ入れる。室温で2時間攪拌および生成した沈澱除去後、アセトニトリルを蒸留により除去し、残渣を塩化メチレン中に溶解する。有機層を水で洗浄し、乾燥し、蒸発し乾燥物を得る。

融点=117℃；収率66%

収率=66%

【0060】実施例1

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-5-ベンジルチアゾール

【化54】

v)、シリカゲル上クロマトグラフィーにより精製する。純生成物の画分の濃縮により残渣を得、24時間攪拌しながら、メタノール80ml中Na₂CO₃3gで処理する。メタノールを真空下濃縮して、残渣を水/エタノール混合物に取る。白色沈澱を濾過により分離し、エーテルで洗浄する。

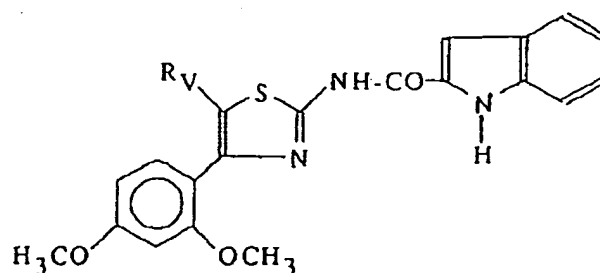
m=0.97g

融点=201℃～202℃

【0061】以下の第6表に記載の本発明の化合物を同様に製造する。

【表6】

第6表



実施例 No.	R _V	m.p.; °C
2		225
3		272
4		262
5		225
6		283

【0062】実施例7

2-[(1-*t*-ブトキシカルボニルオキシメチル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-ヒドロキシエチルチアゾール

* (I) : R_V = -(CH₂)₂-OH; R_{IV} = -C₆H₅; R_I = H; Z =
【化55】

*

(I) : R_V = -(CH₂)₂-OH; R_{IV} = -C₆H₅; R_I = H; Z =

上記で製造のアミノアルコール2g(製造法Bによる、第2表)、1-*t*-ブトキシカルボニルインドール-2-カルボン酸2.75g、トリエチルアミン1.4gおよびBOP4.9gをジメチルホルムアミド15ml中に溶解する。室温で一夜放置後、反応混合物をpH=2のリン酸緩衝液に注ぐ。沈澱物を濾過により分離し、水で

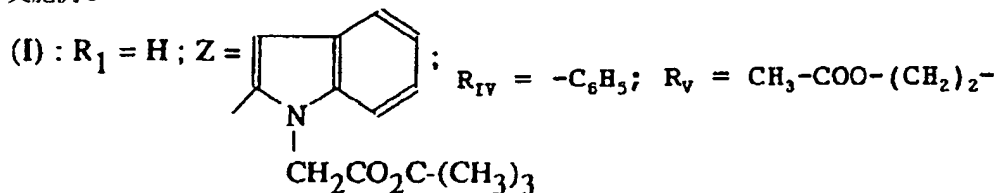
洗浄し、酢酸エチル中に溶解する。溶液を5%NaHCO₃溶液、水で順次洗浄し、デカンテーションにより分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、真空下濃縮する。残渣を、溶出液：ジクロロメタン/メタノール 100+0.5(v/v)、シリカゲル上クロマトグラフィーで分離する。溶出された第一の化合物は脱アシル化物に

相当する (OおよびNアシル化、融点=70℃)。所望の化合物は溶出された第二番目のものである。

m=1.2 g

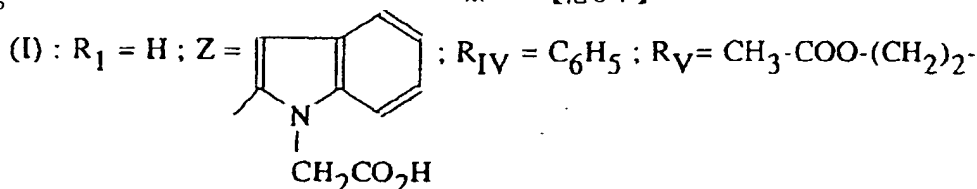
融点=180~181℃

【0063】実施例8



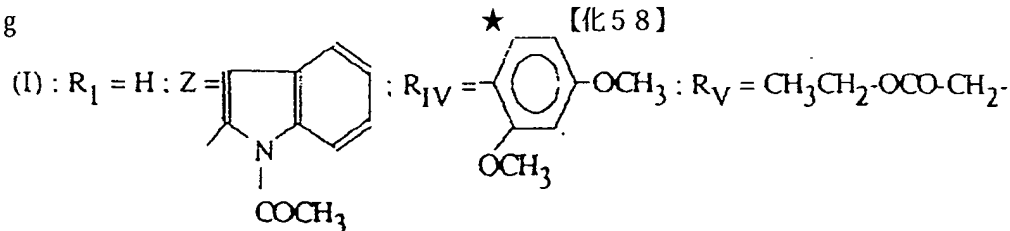
上記で製造した生成物0.3 gをピリジン5 ml中に懸濁する。無水酢酸1.2 mlを加え、反応混合物を室温で一夜攪拌する。混合物をpH=2のリン酸緩衝液に注ぎ、沈澱物を濾過により分離し、水で洗浄し、ジクロロメタンに取る。溶液を5% NaHCO₃溶液で順次洗浄し、デカンテーションにより分離し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、溶出液：ジクロロメタン/酢酸エチル 98/2 (v/v)、シリカゲル上クロマトグラフィーにより精製する。

m=0.16 g



上記で製造した化合物0.15 gをアニソール2 mlおよびトリフルオロ酢酸中に可溶化する。混合物を室温で45分間放置し、真空下で濃縮する。得られた残渣をヘキサンおよびジエチルエーテル (50/50) の混合液で洗浄し、乾燥する。

m=0.14 g



2-アミノ-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-エトキシカルボニルメチルチアゾール1.5 g、1-アセチルインドール-2-カルボン酸1 g、トリエチルアミン0.7 mlおよびBOP 2.39 gをジクロロメタン15 ml中に溶解する。反応混合液を室温で一夜攪拌し、真空下で濃縮する。残渣を酢酸エチルに取り、溶液をpH=2の緩衝溶液、5% NaHCO₃溶液および水で順次洗浄し、有機層をMgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮する。残渣を、溶出液：ジクロロメタン/酢酸エチル

* 2-[(1-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-アセトキシエチルチアゾール
 【化56】

※ NMR (DMSO) : 1.48, 9 H (s, t-BuO₂C); 2.00, 3 H (s, CH₃CO₂); 3.24, 2 H (T, J=7 Hz, CH₂チアゾール); 4.30, 2 H (T, J=7 Hz, CH₂OAc); 5.40, 2 H (s, CH₂CO₂t-Bu); 7.2~7.9, 10 H (M, Har); 12.8, 1 H (s, NHCO)。

【0064】実施例9

2-[(1-カルボニルメチル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-アセトキシエチルチアゾール

【化57】

★ 融点=217~218℃

【0065】実施例10

2-[(1-アセチル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-エトキシカルボニルメチルチアゾール

【化58】

100/2.5 (v/v)、シリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製する。

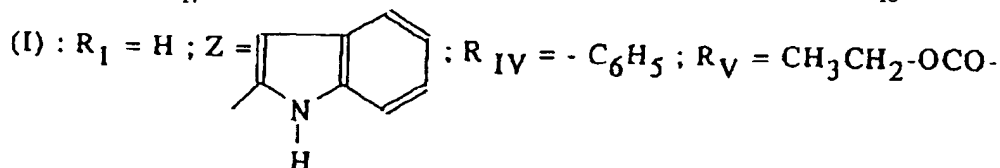
m=1.2 g

融点=130~135℃

【0066】実施例11

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール

【化59】



上記の実施例10による製造の実施により、化合物2-
〔(1-アセチル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-エトキシカルボニルチアゾール(1.5g)を製造し、 Na_2CO_3 0.6g存在下エタ
ノール100mlに溶解する。混合物を室温で48時間
攪拌し、真空下で濃縮する。残渣を水中で、ついでジク
ロロメタン最少量中で粉碎し、濾過し、乾燥する。 *

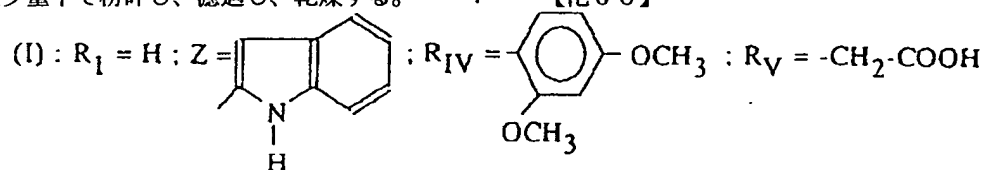
* $m = 1.1g$

融点 = $248^{\circ}C$

【0067】実施例12

10 2-〔(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-
(2, 4-ジメトキシフェニル)-5-カルボキシメチ
ルチアゾール

【化60】



実施例10により上記で製造された2-〔(1-アセチ
ル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-(2,
4-ジメトキシフェニル)-5-エトキシカルボニルメ
チルチアゾール0.5gを 95° エタノール10mlに
溶解し、ついで2N NaOH 1.5mlを加える。反応
混合物を室温で一夜攪拌し、真空下で濃縮する。残渣を
 $pH = 2$ 緩衝溶液に溶解し、沈澱物を濾過により分離

し、水で洗浄し、濾過し。エーテルですすぐ。

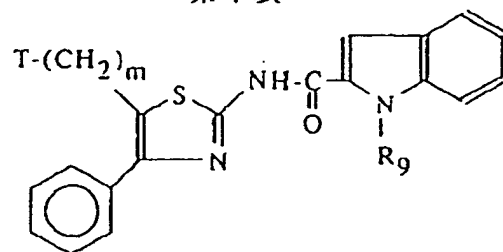
20 $m = 0.28g$

融点 = $284^{\circ}C$

【0068】上記の実施例7~12による製造の実施に
より、以下の第7表に記載の化合物を製造する。

【表7】


第7表



実施例No.	T	m	R ₉	m.p.; °C
13	-CO ₂ CH ₃	1	H	254
14	-CO ₂ CH ₃	2	H	181
15	-OH	2	-CH ₂ CO ₂ H	131
16	-OH	2	H	242
17	-OH	3	H	213
18	-OCOCH ₃	2	H	168
19	-OCOCH ₃	3	H	192
20	-O-CO-C ₆ H ₅	2	-CH ₂ CO ₂ H	216
21	-O-CO- <i>tert</i> -Bu	2	H	229
22	-CO ₂ H	1	H	266
23	-CO ₂ H	2	H	> 300
24	-CO ₂ H	2	-CH ₂ -CO ₂ H	239-240
25	-CO ₂ H	1	-CH ₂ -CO ₂ H	199-200

【表8】

第7表 (つづき)

実施例 No.	T	m	R ₉	m.p.; °C
26	-CO ₂ CH ₃	2	-CH ₂ -CO ₂ H	202-203
27	-CO ₂ CH ₃	1	-CH ₂ -CO ₂ H	183-185
28	$\begin{array}{c} \text{-C-N-(CH}_3\text{)}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	1	-CH ₂ -CO ₂ H	252
29	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-C-N-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	1	-CH ₂ -CO ₂ H	233-234
30	$\begin{array}{c} \text{-C-N} \\ \\ \text{O} \end{array}$ 	1	-CH ₂ -CO ₂ H	241-242

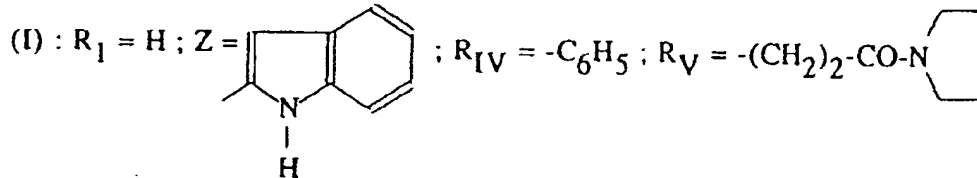
【0069】実施例31

* -エチル] チアゾール

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フ

【化61】

エニル-5-[2-(1-ピロリジノカルボニル)-1*



実施例14記載のエステル0.5gをピロリジン5ml
に加え、混合物を室温で一夜攪拌し、pH=2の緩衝溶
液に注ぐ。沈澱物を濾過により分離し、酢酸エチルに溶
解する。溶液をpH=2の緩衝溶液および水で洗浄し、
有機層をデカンテーションにより分離し、MgSO₄上で
乾燥し、真空下で濃縮する。

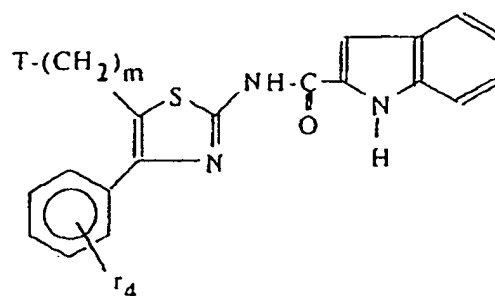
30 m=0.48g

融点=179℃

【0070】上記の実施例10による製造の実施によ
り、以下の第8表に記載の化合物32~51を製造す
る。

【表9】


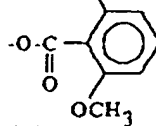
第8表



実施例 No.	T	m	r_4	m.p.; °C
32	-COOCH ₃	1	4-F	224-225
33	-COOC ₂ H ₅	1	2-Cl	178
34		1	H	180
35		1	H	239
36		1	4-F	243-244
37		1	2-Cl	187-188
38	-NH ₂	2	H	202-203
39		2	H	261-262

【表10】

第8表 (つづき1)

実施例 No.	T	m	r4	m.p.; °C
40	$\begin{array}{c} \text{-O-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	2	4-F	188-189
41	$\begin{array}{c} \text{-O-C-OCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	2	H	208-209
42	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-O-t-Bu} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	2	H	223-224
43	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-O-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	2	H	264
44	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-N-C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$	2	H	248-249
45	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO}_2\text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	2	H	275-276
46	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-N-C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \\ \text{S} \quad \text{H} \end{array}$	2	H	209-210
47		2	H	196-197
48		2	H	218-219

【表11】

第8表 (つづき2)

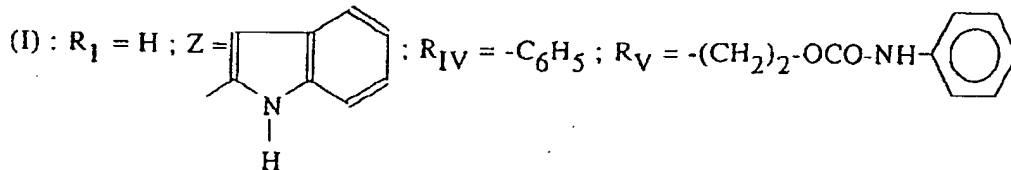
実施例 No.	T	m	r ₄	m.p.; °C
49		2	H	140-142
50		2	H	270-271
51		2	H	212-213

【0071】実施例52

*アゾール

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-フェニルアミノカルボニルオキシエチルチ*

【化62】



A) 2-[(1-アセチル-2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-フェニルアミノカルボニルオキシエチルチアゾール

実施例16により製造されたアルコール0.7gおよびフェニルイソシアネート0.2mlをジクロロメタン5ml中室温で一夜攪拌する。生成した沈澱物を濾過により分離し、ついで溶出液:ジクロロメタン/酢酸エチル95/5(v/v)、シリカゲル上クロマトグラフィーにより精製する。

m=0.52g

融点=156°C

B) 化合物52

上記で製造された化合物0.5gをエタノール30ml ※

※および水5ml中に溶解し、 Na_2CO_3 0.21gを加える。反応混合物を室温で一夜攪拌し、真空中で濃縮する。残渣を酢酸エチルに取り、 Na_2CO_3 溶液および水で順次洗浄する。有機層をデカンテーションにより分離し、真空中で濃縮する。残渣をエーテルに溶解する。

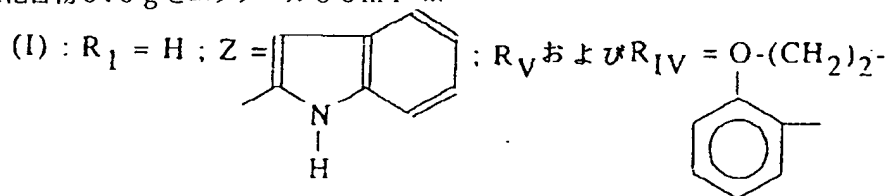
m=0.4g

融点=249°C

【0072】実施例53

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4,5-ジヒドロ-[5,4-d]-1H-チアゾールベンズオキシペン

【化63】

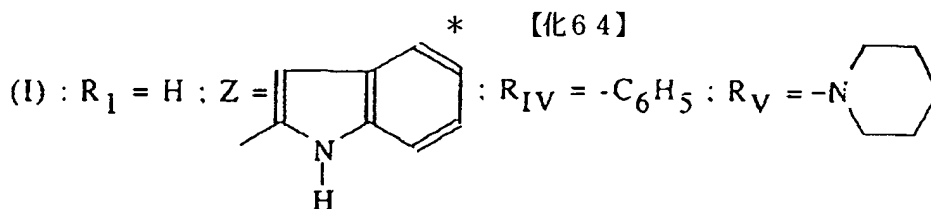


上記(製造法F)で製造されたチアゾール1g、BOP 2.6g、1-アセチルインドール-2-カルボン酸0.93gおよびトリエチルアミン0.46gをジメチルホルムアミド30ml中で混合する。反応混合物を室温で30時間攪拌する。ジメチルホルムアミドを蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄する。有機層を硫

酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。残渣を溶出液:ジクロロメタン/メタノール100+0.5(v/v)、シリカゲル上でクロマトグラフにかける。黄色の泡0.9gを得て、エタノール100mlを加えられているジクロロメタン中に可溶化する。2N NaOH 10mlを加えて、混合物を室温で1時間攪拌する。有機溶媒を蒸

発後、残渣を酢酸エチルに取り、 $pH=2$ の緩衝溶液で洗淨する。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、蒸発する。黄色結晶を得て、ジクロロメタンおよびエタノールで洗淨する。

$m=0.45g$



A) 2-アミノ-4-フェニル-5-(1-ピペリジニル)チアゾール

無水エタノール25ml中2-アミノ-4-フェニル-5-プロモチアゾール1gおよびピペリジン1.7gの混合物を48時間還流する。エタノールを真空下濃縮し、残渣を水50mlおよび30% NaOH10mlに取る。それを酢酸エチルで抽出し、有機層を Na_2CO_3 上で乾燥し、濾過する。溶液を真空下濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶する。

$m=0.41g$

融点 $=135\sim137^\circ C$

B) 化合物54

上記で得られた生成物0.4gをジクロロメタン50ml中に溶解する。1-アセチルインドール-2-カルボン酸0.33g、BOP0.82gおよびトリエチルアミ※

第9表

* 融点 $>260^\circ C$

【0073】実施例54

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-(1-ピペリジニル)チアゾール

【化64】

※0.19gを順次加える。反応混合物を室温で4日間攪拌する。水25mlを加え、有機層をデカンテーションにより分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下濃縮する。残渣を無水エタノール50mlに取り、2.5N NaOH10mlを加え、混合物を室温で3時間攪拌する。混合物を真空下濃縮し、残渣を水50mlに溶解し、酢酸エチルで抽出し、有機層をデカンテーションにより分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下濃縮する。

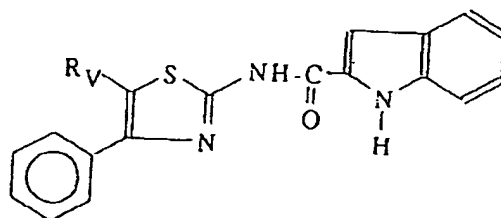
20 残渣を酢酸エチルから再結晶する。

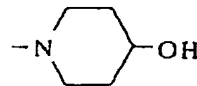
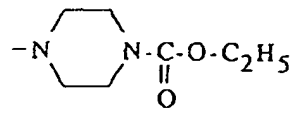
$m=0.26g$

融点 $>260^\circ C$

【0074】実施例54に記載の製造の実施により、以下の第9表に記載の化合物55および56を製造する。

【表12】



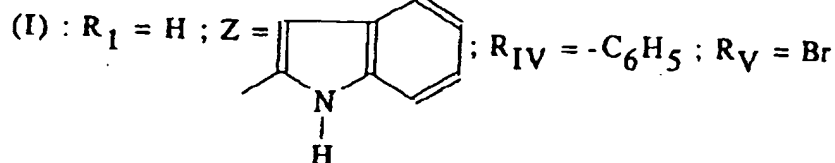
実施例 No.	R_V	m.p.; $^\circ C$
55		> 300
56		247-249

【0075】実施例57

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-5-ブ

ロモ-4-フェニルチアゾール

【化65】



2-アミノ-5-プロモチアゾール3.9 g (0.015
モル) をジクロロメタン60 ml に溶解する。1-アセ
チルインドール-2-カルボン酸3.26 g、BOP 8.
1 g、トリエチルアミン1.85 gを加え、反応混合物
を8日間室温で攪拌し、pH=2に緩衝化された水溶液
100 mlを加え、混合物をデカントし、有機層をNa₂
SO₄上で乾燥し、真空下濃縮する。残渣をメタノール
100 mlに取り、Na₂CO₃を加える。混合物を室温
で3時間攪拌し、低温で真空下濃縮し、pH=2に緩衝
化された水溶液100 mlに取り、酢酸エチルで抽出
し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥する。混合物を濾過 *

*し、真空下濃縮する。残渣を、溶出液：CH₂Cl₂、シ
リカゲル上でクロマトグラフにかける。上部不純物を除
去後、所望の化合物を溶出し、溶媒の蒸発後、それをC
H₂Cl₂/ジイソプロピルエーテル混合液から再結晶す
る。

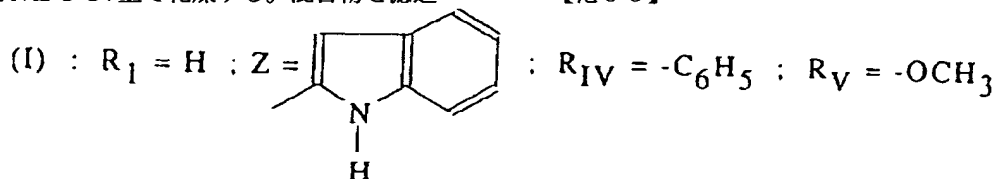
m = 2.8 g

融点 = 224 ~ 226 °C

【0076】実施例58

2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-5-メ
トキシ-4-フェニルチアゾール

【化66】



2-アミノ-5-メトキシ-4-フェニルチアゾール
3.15 gをCH₂Cl₂60 ml中に溶解する。1-アセ
チルインドール-2-カルボン酸3.26 g、BOP 8.
12 gおよびトリエチルアミン1.86 gを加え、反応
混合物を1週間室温で攪拌する。水50 mlを加え、有
機層をデカントし、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真
空下濃縮する。残渣をメタノール100 mlに溶解し、
K₂CO₃10 gを加え、混合物を室温で一夜攪拌する。*

*混合物を真空下濃縮し、残渣を水に取り、生成した沈澱
物を濾過により分離し、CH₂Cl₂で洗浄する。

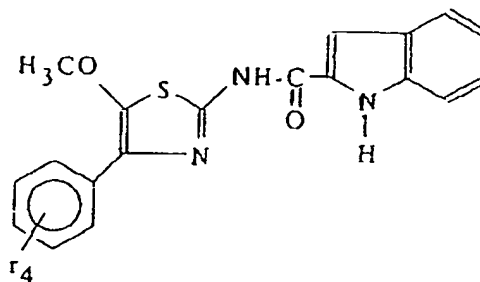
m = 1.7 g

融点 > 260 °C

【0077】上記の実施例による製造の実施により、以
下の第10表に記載の化合物59~61を製造する。

【表13】

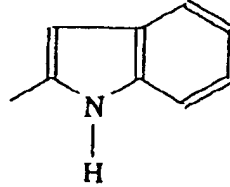
第10表



実施例 No.	R_4	m.p. ; °C
59	2-Cl	260-262
60	4-CH ₃	252-254
61	2-OCH ₃	248-250

ドロキシ-4-フェニルチアゾール

* * 【化67】

(I) : $R_1 = H$; $Z =$ ; $R_{IV} = -C_6H_5$; $R_V = -OH$

実施例58により製造されるチアゾール0.58gをC
H₂Cl₂100mlに溶解する。CH₂Cl₂中2M 三臭
化ホウ素溶液4.98mlを室温において加え、反応混
合物を24時間攪拌しつつ保つ。BBr₃4.98mlを
再び加え、混合物を室温で5日間放置し、BBr₃4.9
8gを最終的に加え、反応混合物を48時間室温で放置
する。それを4N NaOH溶液の添加によりpH5~6※

※に調整し、有機層を4N NaOH50mlで2度抽出す
る。水層を2N HCl溶液の添加により中和する。混合
物をCH₂Cl₂で抽出し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥
し、濾過し、真空下濃縮し、結晶化し残渣を得る。

m=0.5g

融点=237~239℃

フロントページの続き

(72)発明者 ダニエル・ギュリー
フランス31600ソバン、ルート・ドウ・ロ
ケット82番

(72)発明者 ジャンーシャルル・モリマール
フランス34980サン・ジェリ・デュ・ジェ
スク、リュ・デ・コンベル782番

(72)発明者 ドミニク・オリエロ
フランス34100モンベリエ、アモー・ド
ウ・レグロング、アレ・ジャンヌ・ブルジ
ヨワ12番